PROBLEME DE HEMATOLOGIE SI TRANSFUZIE

EDITURA DE STAT
PENTRU LITERATURA ȘTIINȚIFICĂ

Scanned with OKEN Scanner

PROBLEME DE HEMATOLOGIE ŞI TRANSFUZIE

Dr. C. AURESCU, Dr. G. BIANU, Prof. Dr. E. C. CRĂCIUN, Dr. GH. DIACONIŢĂ, Dr. ALEX. ESKENASY, Dr. E. GOLD, Dr. V. KONDI, Dr. H. LEIBA, Dr. N. MĂRCUŞ, Conf. Dr. C. T. NICOLAU, (responsabilul colectivului), Dr. CORNELIA OLARU, Dr. M. PETRESCU, Dr. C. POPA şi Prof. Dr. A. TEITEL.

ES

EDITURA DE STAT
PENTRU LITERATURA ŞTIINŢIFICĂ
BUCUREŞTI
1 9 5 3

Scanned with OKEN Scanner

CUVÂNT INAINTE

Culegerea de „Probleme de hematologie și transfuzie" constitue, în lipsa unui manual complect de hematologie, un ajutor prețios în munca medicilor din clinici, laboratoare și centre de transfuzie.

Referatele prezentate în această culegere reprezintă prelucrarea critică a datelor din literatura hematologică, prin prisma ideilor antivirchowiste ale pavlovismului și a experienței personale a autorilor.

Departe de a fi epuizat cu aceste referate problemele respective, culegerea trece totuși în revistă chestiunile cele mai actuale ale hematologiei clinice și experimentale, aduce un bogat material sovietic și de interpretare fiziologică a turburărilor hematopoiezei, contribuind astfel la crearea condițiilor pentru reconsiderarea hematologiei.

EDITURA DE STAT
PENTRU LITERATURA ȘTIINȚIFICĂ

Martie 1953

Scanned with OKEN Scanner

ORIENTĂRI ÎN FIZIOPATOLOGIA SISTEMULUI RETICULO-HISTIOCITAR *

dr. G. BIANU

Istoric 7
Cadrul sistemului reticulo-histiocitar 10
Fiziologia sistemului reticulo-histiocitar 15
Probele funcționale ale sistemului reticulo-histiocitar 49
Transformările funcționale ale celulelor sistemului reticulo-histiocitar 58
Reglarea nervoasă a funcțiilor sistemului reticulo-histiocitar 65
Concluzii 76

ISTORIC

Disciplinele morfologice — anatomia, histologia, anatomia patologică, hematologia — au constituit unul dintre domeniile în care au dominat timp îndelungat concepțiile localiste, mecaniciste, concepțiile celulare statice și antievoluționiste care au fost desrădăcinate în ultimii ani numai de concepțiile școlii fiziologice a lui I. P. Pavlov.

Concepția virchowistă, care considera organismul drept o sumă de unități celulare, o „federație de state celulare", a dominat până în ultimii ani studiul morfologic și fiziologic al sistemului reticulo-histiocitar. Această considerare mecanicistă a dus la tratarea izolată a uneia sau a alteia din proprietățile și funcțiile celulelor care compun sistemul reticulo-histiocitar, la concepția specificității anumitor proprietăți pentru anumite celule, precum și la concepția imuabilității proprietăților celulare. Astfel, Rössle neagă celulei reticulare orice posibilitate de a evolua și spre alte tipuri de elemente hematologice în afară de monocit. Deasemenea Moeschlin, recunoscând că globulinele sunt produse de sistemul reticulo-histiocitar, atribue această funcție numai plasmocitului medular, neadmițând nici măcar că toate plasmocitele din organism ar avea această funcție.

In același cadru se situează discuțiile dacă celulele endoteliale ale sinurilor limfatice, care au funcțional proprietățile sistemului reticulo-histiocitar, fac parte sau nu din acest sistem (Rössle, Veratti). Unii autori, respingând posibilitatea existenței potențialităților multiple ale celulei, nu consideră aceste elemente ca adevărate endotelii, ci celule de reticul situate în poziție endotelială, întrucât numai celula reticulară ar putea avea aceste proprietăți (Volterra).

Pe de altă parte, chiar cercetătorii care, studiind funcțiile sistemului reticulo-histiocitar, l-au considerat ca un tot unitar, nu au încadrat acest sistem în biologia generală a organismului și nu au apreciat la adevărata sa valoare rolul sistemului nervos central și în special al scoarței cerebrale în fiziologia întregului organism. Unii cercetători, mergând pe linia organo-localistă, au considerat un anumit țesut, ca de exemplu țesutul conjunctiv, ca fiind cea mai importantă structură organică cu proprietăți de sine stătătoare și primordiale pentru organism.

---

* Lucrare făcută la *Centrul de Hematologie* și *Transfuzie*. Laboratorul de Hematologie și Anatomie Patologică. București 1952.

Scanned with OKEN Scanner

Acești autori nu au înțeles că „organismul animal reprezintă un sistem extrem de complicat, care constă dintr'o serie nemărginită de părți legate atât una de alta, cât și sub forma unui complex unitar, împreună cu natura înconjurătoare, cu care se află în echilibru" (I. P. Pavlov).

Punctele de vedere celulare și organo-localiste s'au manifestat puternic și în patologie. Or, în studiul patogeniei bolilor „nu ne este permis să raportăm reactivitatea unui organism complex la reactivitatea celulelor, a țesuturilor sau chiar a organelor sale" (Strucov). M. G. Durmișian accentuează asupra unității organismului, arătând că reacția lui nu poate fi considerată numai ca o sumă a reacțiilor țesuturilor, „ci este o manifestare integrală a reacției acestora din urmă". „O importanță determinantă în fenomenele de reacție ale țesuturilor din organism o are sistemul nervos, care funcționează printr'un mecanism reflex ce unifică toate funcțiile organismului și care reglează în primul rând raportul reciproc al organismului cu mediul extern" (A. I. Strucov).

Iată pentruce este necesară, după cum arată Strucov, „o revizuire critică a concepției despre sistemul reticulo-histiocitar, despre așa zisul mezenchim activ, concepție care în mod inevitabil duce la localism, deoarece până în ultimii ani se atribuia o importanță primordială reacțiilor celulare în determinarea reacției organismului. Este evident că reacțiile celulare, oricât ar fi de variate, sunt subordonate impulsurilor care pornesc din sistemul nervos".

In acest spirit, în cele ce urmează, funcțiile fiziologice ale componentelor sistemului reticulo-histiocitar vor fi studiate în mod separat numai pentru o sistematizare a noțiunilor. Se va discuta problema specificității formelor și funcțiilor celulare, încadrându-se apoi fiziologia acestui sistem în procesele fiziologice ale organismului întreg, considerat ca un tot unitar.

Trecând în revistă principalele cercetări asupra țesutului conjunctiv și a sistemului reticulo-endotelial (sau reticulo-histiocitar), trebue să ne oprim la lucrările lui Mecinicov (1892, 1901) asupra apărării celulare a organismului, la studiile sale asupra „macrofagelor". In sistemul apărării celulare a organismului, Mecinicov deosebește sistemul macrofagelor, celule dotate cu o proprietate esențială, care este fagocitoza, în jurul căreia se va sistematiza ulterior noțiunea sistemului reticulo-histiocitar. Macrofagele au mișcări ameboide active. Mecinicov individualizează formele ameboide mobile din sângele circulant și formele ameboide fixe din țesutul conjunctiv.

Maximov, în 1907, concretizează fixarea formelor ameboide în țesuturi, introducând noțiunea de „celule migratorii în repaus" („Ruhende Wanderzellen"), „pentru a scoate în evidență una dintre cele mai importante proprietăți ale acestor celule, strânsa înrudire cu celulele migratorii ameboide mobile" (Maximov).

In cercetările lui Goldmann (1909, 1912) întâlnim încercări de a reuni într'un grup unitar, care se întrepătrunde în parte cu sistemul macrofagelor lui Mecinicov, diferitele celule legate între ele printr'o comunitate de proprietăți fiziologice, puse în evidență experimental.

Acest autor complectează și sintetizează cercetările disparate de până atunci asupra proprietăților anumitor celule de a acumula granule de coloranți vitali, în speță albastrul de pirol. In cadrul care reunește

diferitele celule având această proprietate, el individualizează unele celule libere active, sub denumirea de „celule migratorii histiogene", atrăgând atenţia asupra deosebirii dintre acest grup de celule şi cele hematogene.

Cercetări asemănătoare se întâlnesc şi la Ribbert. Goldmann şi Ribbert arată că celulele care prezintă fenomenul de acumulare intravitală a coloranţilor acizi sunt celulele de natură mezodermică din diferite organe şi ţesuturi; ei găsesc însă aceleaşi proprietăţi şi la anumite celule parenchimatoase (celulele hepatice şi renale).

Pe baza acestei proprietăţi fiziologice, Aschoff (1913) reuneşte, sub denumirea de „sistem reticulo-endotelial", toate celulele din organism care reţin în protoplasma lor substanţele coloidale, colorante sau necolorante, în afara de celulele hepatice şi renale (cuprinse de Goldmann şi Ribbert în acelaş cadru); celulele acestui sistem unitar sunt legate nu prin asemănări morfologice sau prin relaţii topografice, ci printr'o biologie comună. Aschoff şi Landau (1913) propun şi denumirea de „aparat metabolic reticulo-endotelial", pentru a-i preciza şi mai bine rolul fiziologic.

Goldmann, Ciaşin (1913), Kiyono (1914) arată că „celulele migratorii în repaus" din întregul organism aparţin unui grup celular „histiocitar".

Studii importante a realizat şcoala lui Ferrata, care, cuprinzând histiocitul şi unele celule reticulare sub denumirea de hemohistioblast, le atribue o funcţie hematopoietică activă.

Cercetările de citologie experimentală au dovedit, cu ajutorul culturilor de ţesuturi, înrudirea celulelor cuprinse în sistemul reticulo-histiocitar, transformarea lor morfologică şi lipsa de specificitate absolută a acestor celule (Maximov, Timofeevschi şi Benevolenscaia, Carrel, Ebeling, J. Thomas, M. Chevremont, Aizenberg-Terentieva).

Studiul intravital al modificărilor patologice ale sistemului reticulo-histiocitar a făcut un pas înainte odată cu introducerea punctiei sternale în practica hematologică (Arinchin) şi cu aplicarea metodei punctiilor multiple în organele hematopoietice: măduvă, ganglioni, splină, ficat. In studiul disfuncţiilor sistemului reticulo-histiocitar de tipul tezaurismozelor, lucrările experimentale ale lui N. Anicicov au contribuit la lămurirea problemelor de acumulare lipoidică.

Metodele de cercetare utilizate pentru studiul sistemului reticulo-histiocitar au şi aplicare practică în clinică. Se vor reda, în capitolul respectiv, studiile şcolii sovietice privind probele funcţionale clinice (proba roşului de Congo a lui Adler şi Reiman, aplicată de Caveţchi, Sehonin, Gudovici, Baişeva-Zeinalova; proba Caveţchi cu albastru de tripan, aplicată de Valentinovici, Tvarianovici, Tarnogradscaia; proba ventuzei a lui Valdman; cercetarea indicilor hemomorfologici — proba Sehonin, care arată legătura fiziologică strânsă dintre sistemul conjunctiv, celulele sistemului reticulo-histiocitar şi sistemul hematopoietic).

In legătură cu fiziologia sistemului reticulo-histiocitar s'au studiat probleme mai strâns legate de clinică, ca problema originii anticorpilor, problemă care s'a lărgit recent cuprinzând problema originii proteinelor plasmatice. Astfel, experienţele lui Metalnicov, ale şcolii pavloviste (Ponomarev, Zdrodovschi) au adus clarificarea problemei anticorpilor şi considerarea acestei forme de luptă a organismului la justa valoare;

contribuţii importante au adus şi lucrările experimentale şi clinice. Deasemenea, unele probleme legate de proteinele plasmatice, ca şi testele de disproteinemie aplicate în studiul bolilor ficatului, apar într'o nouă lumină dacă se ia în consideraţie intervenţia sistemului reticulo-histiocitar.

Trebue citate însă încercările lui Bogomoleţ de a aplica în terapeutică factori care modifică funcţia sistemului reticulo-histiocitar. Concepţia care stă la baza lucrărilor acestui autor este supusă astăzi criticii (Sacanian).

Dintre autorii români care s'au ocupat de studiul sistemului reticulo-histiocitar, Marinescu a dovedit prin studii anatomopatologice şi cercetări in vitro puterea migratorie şi funcţia fagocitară a microgliei, iar Victor Babeş a adus o importantă contribuţie la lămurirea problemelor reticulozelor acumulative de tip Gaucher. Cercetările lui S. Brătianu s'au adresat microgliei şi sistemului reticulo-histocitar în general. In mod deosebit trebue subliniate cercetările şi studiile lui Titu Vasiliu, care au adus o largă contribuţie în ceeace priveşte cunoaşterea problemelor legate de morfologia şi fiziologia sistemului reticulo-histiocitar.

Privind deci în perspectivă istorică evoluţia cercetărilor asupra sistemului reticulo-histiocitar, putem deosebi câteva momente importante, care oglindesc totodată evoluţia gândirii ştiinţifice.

Studiului citologic amănunţit al vechilor histologi îi urmează, începând cu Mecinicov, Maximov, Goldmann, Aschoff, studiul fiziologic al celulelor, şi integrarea lor într'un tot fiziologic pe baza datelor medicinei experimentale.

Concepţia celulară rigidă a primilor citologi face loc unei concepţii dinamice, funcţionale, care arată posibilitatea transformărilor celulare, acestea căpătând funcţiile impuse de condiţiile înconjurătoare, independent de origina lor embrionară.

Experimentarea, începând cu metodele de coloraţie vitală şi până la metoda culturilor in vitro (Timofeevschi, Benevolenscaia, Thomas) a fost apoi complectată de studiul dinamic in vivo, după introducerea de către Arinchin a metodei puncţiilor cuplate în organele hematopoietice.

Paralel cu aceste cercetări, patologia a dat material pentru lămurirea problemelor de fiziologie. Astfel, cercetările clinice făcute cu scop diagnostic au avut ca rezultat şi explorarea funcţională dinamică a sistemului reticulo-histiocitar în diferite afecţiuni.

Studiul sistemului reticulo-histiocitar, evoluând dela concepţia celulară la concepţia sistemului biologic, a făcut un mare pas înainte. Dar abia în ultimul timp, sub influenţa concepţiei nerviste a şcolii cercetătorilor sovietici, se cristalizează o concepţie superioară, ce încadrează sistemul reticulo-histiocitar în fiziologia generală a organismului, care este sub conducerea sistemului nervos superior, în relaţie cu mediul extern. Această orientare a studiului sistemului reticulo-histiocitar împiedică alunecarea pe panta citologiei aride, statice, sau pe panta exagerărilor.

CADRUL SISTEMULUI RETICULO-HISTIOCITAR

Elementelor de origină mezenchimatoasă legate prin proprietăţi comune, care constitue un vast grup de celule fixe şi mobile din întreg organismul, li s'au dat diferite denumiri : „mezenchim" (Hueck, Oeller).

Scanned with OKEN Scanner

„mezenchim persistent" (Urtubey), „sistem reticulo-endotelial" (Aschoff), „conjunctiv histiocitar" (Midy), „sistem histiocitar" (Petersen), „mezenchim activ" (Siegmund), „mezenchim static hematopoietic" (C. T. Nicolau), „sistem reticulo-histiocitar" (Volterra, Ferrata, Rohr); socotim această din urmă denumire ca fiind cea mai reprezentativă. „Sub numele de țesut reticulo-histiocitar, care intră în componența oricărui țesut hematopoietic și a unei serii de alte organe, se înțeleg celulele stromei reticulare și ale endoteliilor capilarelor, ale sinurilor venoase și limfatice" (Abricosov). După lucrările clasice, putem deosebi în acest sistem două mari grupuri. Un prim grup, care cuprinde sistemul reticulo-endotelial în sensul strict al lui Aschoff, este grupul celulelor ce căptușesc rețeaua de reticulină care constitue scheletul organelor hematopoietice (celule reticulare), precum și celulele care căptușesc sinurile splinei și ale ganglionilor limfatici, capilarele sinusoide ale ficatului, ale cortexului suprarenal, ale hipofizei. Unii autori cuprind într'o denumire comună ambele tipuri de celule (retotelii — Rössle).

Un al doilea grup este constituit din celule răspândite în întreg organismul, în cadrul țesutului conjunctiv lax: grupul histiocitar.

Considerând importanța ambelor grupuri ca aparat de apărare a organismului, precum și transformările lor funcționale, reunirea sistemelor celulare reticular și histiocitar într'un sistem reticulo-histiocitar este justificată. După Rohr, din celulele reticulare nediferențiate și din histiocite derivă celulele funcțional diferențiate: celulele reticulo-endoteliale propriu zise, macrofagele, policariocitele (care sunt identice cu osteoclaștii măduvei oaselor), plasmocitele, mastocitele, celulele grase, precum și fibroblaștii; cu aceștia din urmă, autorul lărgește cadrul sistemului reticulo-histiocitar. Alți autori dau sistemului reticulo-histiocitar un sens mai larg, cuprinzând în acest cadru și celulele specializate în direcția hematopoiezei, precum și țesutul conjunctiv.

Printre concepțiile mai largi asupra cadrului acestui sistem, trebue menționată și concepția lui Ferrata. Clasificarea sistemului reticulo-histiocitar după Ferrata este mult mai cuprinzătoare, înglobând și elemente diferențiate, cum sunt limfocitele. Iată clasificarea lui Ferrata și Storti:

- Sistem reticulo-endotelial
  - Celule hemohistioblastice sau pirolofile
    - fibroblaști
    - histiocite
    - celule reticulo-endoteliale tipice
    - celule grase
  - Celule nehemohistioblastice sau pirolofobe
    - plasmocite
    - mastocite
    - eozinofile
    - limfocite
    - monocite

Ferrata atribue funcții diferite celor două grupe, prima având o activitate granulopexică și de acumulare, iar a doua îndreptându-se în special către o activitate secretorie. Acest autor insistă asupra unei celule histiocitare nediferențiate, cu potență evolutivă hematopoietică: hemohistioblastul.

Diferiții autori încadrează diferit sistemul reticulo-histiocitar, fără ca prin aceasta valoarea concepțiilor lor să crească. Astfel Ferrata, ca

şi Rohr, admite că celula grasă face parte din sistemul reticulo-histiocitar. Alţi autori acordă calitatea de celulă reticulo-histiocitară şi celulelor interstiţiale din testicul (Lubarsch), precum şi unor celule din pancreas, timus, cornee. Von Möllendorff înglobează într'un aparat metabolic conjunctiv, în afară de sistemul reticulo-histiocitar, întregul ţesut conjunctiv, precum şi endoteliile vaselor circulaţiei generale. O concepţie asemănătoare este aceea a lui Bogomoleţ, care cuprinde sub denumirea de „sistem fiziologic al ţesutului conjunctiv" atât conjunctivul, cât şi celulele reticulo-histiocitare. In sfârşit, Heilmeyer distinge sistemul reticulo-histiocitar şi grupul plasmocitar, diferit de primul, şi căruia îi recunoaşte o funcţie secretorie.

Din cele expuse reiese deci că noţiunea de sistem reticulo-histiocitar cuprinde, pentru unii autori, atât celulele histiocitare din ţesuturi, celulele reticulare şi unele dintre celulele endoteliale, cât şi celulele hematopoiezei, şi celulele tipice ale ţesutului conjunctiv. In acest sens, toate celulele hematopoietice şi conjunctive sunt încadrate în sistemul reticulo-histiocitar. Deşi date experimentale şi de observaţie arată relaţiile dintre elementele sistemului reticulo-histiocitar şi elementele ţesutului conjunctiv, ca şi întrepătrunderile dintre sistemul reticulo-histiocitar şi sistemele hematopoietic şi conjunctiv, totuşi, urmând sensul mai restrâns al noţiunii sistemului reticulo-histiocitar, nu ne vom ocupa aci decât incidental de evoluţia citoplastică hematopoietică a celulei reticulare, sau de fiziologia ţesutului conjunctiv.

Pentru fixarea cadrului necesar studiul fiziologiei sistemului reticulo-histiocitar vom enunţa sumar caracteristicele citologice ale : *a*) grupului celulelor reticulare şi endoteliale şi *b*) ale histiocitelor.

a) In primul grup intră pe de o parte *celulele reticulare* care căptuşesc reţeaua de reticulină a organelor hematopoietice şi, pe de altă parte, *celulele endoteliale,* care constitue endoteliul sinurilor limfatice, al capilarelor sinusoide hepatice şi medulare şi chiar al vaselor circulaţiei generale, după unele păreri. Protoplasma celulelor endoteliale este rău delimitată, ele fiind legate sinciţial. O celulă endotelială specială este celula sinusoidelor hepatice (celula Kupffer), celulă poligonală cu prelungiri care îi dau un aspect stelat. Pe secţiune, capilarul hepatic apare mărginit numai pe alocuri de celulele Kupffer, cu aspect fuziform, care nu constitue un endoteliu continuu.

Unele aspecte morfologice ale celulelor Kupffer traduc modificările funcţionale, fiziologice ale celulei, ca de exemplu incluziile protoplasmatice în fagocitoză sau hipertrofia celulei în hiperfuncţie.

In măduva hematogenă, splină, ganglioni limfatici, se găsesc elemente reticulare sau endoteliale, liberate de legătura cu reţeaua reticulinică, respectiv din sinciţiu. Astfel, în preparatele de măduvă sternală se întâlnesc celule macrofage, care sunt provenite din mobilizarea elementelor fixe; ele au protoplasmă abundentă, conţinând pigment, eritrocite, incluzii grase, paraziţi în anumite cazuri. In acest sens, macrofagul nu reprezintă un tip celular anumit, ci trebue considerat ca o fază funcţională a celulei reticulare.

„Splenocitul", considerat de unii autori ca monocit al splinei, este celula mobilizată a endoteliului sinurilor splenice, cu funcţie macrofagică.

Dintre celulele reticulare libere din măduva hematogenă, Rohr aminteşte : celula reticulară limfoidă mare, celula reticulară limfoidă

mică, corespunzătoare „limfocitului" lui A. A. Maximov, căruia acest autor îi atribuia potența hematopoietică generală și care este astăzi considerată ca adevăratul „hemohistioblast" — celula de rezervă a hematopoiezei (G. A. Alexeev); plasmocitul. Această din urmă celulă se găsește în cantitate mică în măduvă, dar se găsește în ganglionii limfatici și în tot organismul; ei i se atribue, în ultimul timp, funcții importante în imunitate și în geneza proteinelor sângelui. Astfel, unele aspecte morfologice au fost interpretate ca imagini ale stării funcționale a plasmocitului; incluzii cristaloide, colorații roz ale protoplasmei, care ar traduce activitatea secretorie a acestei celule.

Intre celula reticulară și plasmocit există treceri (celule plasmatice de tip reticular, celule reticulare cu tendință plasmatică, etc.), care realizează toate stadiile intermediare.

Un alt tip celular care este considerat ca făcând parte din sistemul reticulo-histiocitar este celula grasă, celulă reticulară modificată datorită funcției sale. In stare patologică (în tezaurismoze) găsim celule reticulare sau endoteliale modificate, cu conținutul lipoidic în formă de bulgări, pseudocristale aciculare, etc. (vezi fig. 7).

La celulele de mai sus trebue să se adauge celulele endoteliale ale vaselor circulației generale, care vădesc în anumite împrejurări proprietăți de a depune, în mică măsură, substanțe străine. Aceste celule arată în stări patologice o strânsă legătură cu sistemul reticulo-endotelial; astfel, în inflamații cronice, endocardite, reumatism, proba clinică a ventuzei (Valdman) pune în evidență, în sângele periferic, celule care realizează toate stadiile de trecere între celula endotelială și monocit.

b) Problema *histiocitului* merită o atenție deosebită, întrucât fapte experimentale tind să dovedească în ultimul timp existența unei adevărate „stări histiocitare", stare funcțională pe care o pot prezenta în mod tranzitoriu celule de origină embriologică diferită. Aceste fapte pun într'o lumină nouă specificitatea embriologică a celulelor reticulo-endoteliale, accentuând asupra aspectului funcțional.

Prin spațiile interstițiale ale țesutului conjunctiv se găsesc celule libere, care obișnuit prezintă migrații; ele infiltrează țesuturile în profunzime sau căptușesc periferia unor organe. In lipsa incitațiilor de migrare, aceste celule se alătură elementelor conjunctive din jurul vaselor, elementelor epiteliale sau celor nervoase, rămânând nemișcate. Am arătat că Mecinicov deosebise între celulele dotate cu mișcări ameboide și cu funcție fagocitară numite macrofage, forme ameboide mobile în sângele circulant și forme ameboide fixe în țesutul conjunctiv. Numite de Maximov „celule migratorii în repaus", sau de Goldmann „celule migratorii histiogene", aceste celule sunt strâns înrudite cu constituenții stabili ai țesutului conjunctiv. Aschoff și Kiyono consideră drept o categorie aparte în cadrul sistemului reticulo-endotelial „histio — sau endotelio-leucocitele, care pot fi denumite pe scurt endoteliocite sau — dacă se consideră strânsa înrudire a acestor celule endoteliale cu constituenți stabili ai țesutului conjunctiv, cu clasmatocitele lui Ranvier și celulele adventițiale ale lui Marchand — *histiocite*".

Kiyono consideră însă aceste celule ca fiind mai tinere, histioblaști, cu potența de a forma la rândul lor celule mobile în sânul țesutului conjunctiv. Prin termenul histiocit, acest autor se referă în special la celulele sanguine de origină histiocitară, adică la monocite, concretizând

astfel origina reticulo-histiocitară a acestora. Puțin diferită de concepția celulei migratorii aflate în repaus provizoriu este concepția lui Aschoff, după care histiocitul este o celulă fixă (care poate fi totuși mobilizată): „este vorba de o specie celulară particulară a țesutului conjunctiv, care derivă genetic din celulele migratorii ale mezenchimului și care se transformă în celule mai mult sau mai puțin fixe ale țesutului conjunctiv, în special adventițial". Aceste celule, situate în special perivascular, corespund celulelor ragiocrine, descrise de Renaut, celulelor limfo-conjunctive ale lui Dominici, poliblaștilor lui Maximov, celulelor migratorii histiogene ale lui Weidenreich, clasmatocitelor lui Ranvier.

Unii autori nu stabilesc o legătură dinamică între formele fixe și cele migratorii. Astfel, Gräff deosebește histiocitele localizate de cele migratorii, iar alții au rezervat termenul de histiocit pentru celulele fixe, în timp ce celulelor prezentând o mobilitate activă li s'a dat numele de „macrofage". Acest termen însă, neprecis și care desemnează o proprietate fiziologică pe care o au diferite celule din sistemul reticulo-histiocitar, a fost criticat de mulți autori (Maximov, von Möllendorff). Înțelesul pe care-l dăm astăzi termenului de histiocit cuprinde atât formele fixe, cât și formele fiziologic active.

In sfârșit, așa cum s'a mai menționat, școala lui Ferrata denumește această celulă hemohistioblast, atribuindu-i potențe evolutive în direcția hematopoiezei.

Caracterele funcționale ale histiocitului se accentuează în proporție cu gradul de activitate a celulei. Proprietatea fundamentală, care este capacitatea de sinteză proteică, se accentuează brusc în momentul transformării unei celule de alt tip în celulă histiocitară. Această proprietate caracterizează toate histiocitele, indiferent de natura embriologică a celulelor din care au provenit prin transformare.

Capacitatea mare de sinteză proteică permite histiocitului să prolifereze timp îndelungat utilizând numai proteinele serice, așa cum fac în mod patologic celulele canceroase.

Unele forme histiocitare prezintă o morfologie și funcții speciale; astfel sunt: eozinofilul tisular (histiocitul eozinofil, eozinocit) considerate ca făcând parte din sistemul reticulo-histiocitar, celula bazofilă, tisulară (mastzelle, mastocit), etc.

Mastocitul este o celulă ovală sau fuziformă, uneori cu prelungiri bipolare și cu protoplasma atât de încărcată cu granulații mari bazofile încât la colorația obișnuită Romanovschi — Giemsa nucleul apare foarte slab colorat. Granulațiile bazofile prezintă proprietatea importantă, care a permis anumite concluzii histochimice și fiziologice, de a da colorații metacromatice cu coloranții de tipul albastrului de toluidină, cu tionină, etc. Spre deosebire de granulațiile bazofile ale elementelor din sângele circulant, aceste granulații nu sunt solubile în apă, argument care a permis diferențierea celor două serii de celule oarecum asemănătoare.

Celula eozinofilă are un nucleu mic, rotund, histiocitar, iar protoplasma este încărcată cu granulații eozinofile, considerate de unii autori ca fiind constituite din fermenți care neutralizează histamina.

O mențiune specială trebue făcută pentru celulele de tip histiocitar din sistemul nervos central. Microglia, după cercetările lui Hortega, Marinescu, Niculescu și Bazgan, are origină mezodermică și este considerată

ca făcând parte din sistemul reticulo-histiocitar, fiind un histiocit modificat. Marinescu a dovedit mobilitatea celulelor tinere microgliale, puterea lor migratorie şi proprietatea lor de a fagocita fragmentele de ţesut nervos distrus. Microglia poate căpăta funcţie macrofagică.

Celulele nucleate, de înveliş, ale alveolelor pulmonare sunt deasemenea înzestrate cu proprietăţi de fagocitoză asemănătoare cu cele ale histiocitelor. Ele au proprietatea de a se colora vital şi de a îngloba particulele străine, transformându-se în aşa numite „celule de praf" sau „coniofage". Această celulă pune importante probleme de specificitate embriologică, care vor fi discutate mai departe. In adevăr, acestei celule i se atribue o origină fie endodermică, fie mezodermică. Proprietăţile sale sunt cele întâlnite obişnuit la celula mezodermică. După Policard, învelişul alveolar ar fi format din histiocite dispuse într'un strat mai mult sau mai puţin continuu.

Ca distribuţie, în afara histiocitelor răspândite în întreg ţesutul conjunctiv lax, mai ales perivascular, găsim aglomerări histiocitare mai importante în anumite organe şi ţesuturi din organism, la metabolismul cărora ele participă. Astfel, găsim aceste aşa zise „sisteme reticulo-histiocitare locale": în epiploon şi mezenter, unde formează manşoane pericapilare; în cadrul sistemului nervos, unde, în afară de microglie, găsim celule care îndeplinesc funcţia de barieră între parenchimul nervos şi sistemul vascular (în plexurile coroide, pia mater, adventiţia vaselor cerebrale); în hipoderm, unde găsim foarte abundente histiocite şi, la unele animale (şobolan alb), foarte numeroase mastocite; în plămân, la nivelul alveolelor.

In măduva hematopoietică, celulele reticulo-histiocitare libere, singurele care pot fi puse în evidenţă în mielogramă, sunt în număr mic. Numai în unele sindrome patologice, în panmieloftizii, în mielosclerozе, în procesele hiperplazice de tip tumoral (mielomul multiplu Rustiţchi), găsim o hiperplazie a sistemului reticulo-histiocitar medular, în dauna elementelor hematoformatoare. După V. Farber, celulele reticulo-endoteliale din măduva normală sunt în proporţie de 1—6%, plasmocitele 0,2—1%, iar monocitele 2—3%. După cifrele găsite de alţi autori, sintetizate de Farber, toate aceste celule însumează 2,69—8,28%.

Rezumând, reiese că, în sens clasic, mai restrâns, sistemul reticulo-histiocitar se limitează la celulele reticulare şi la unele endotelii ale sinurilor şi sinusoidelor, la care se adaugă histiocitele din ţesutul conjunctiv şi unele celule limitante (din ficat, glandele endocrine, mucoase, sistemul nervos - microglia). In această expunere s'a adoptat acest sens mai restrâns al noţiunii de sistem reticulo-histiocitar, nediscutându-se problemele hematopoiezei.

FIZIOLOGIA SISTEMULUI RETICULO-HISTIOCITAR

In studiul fiziologiei sistemului reticulo-histiocitar, după o privire asupra funcţiei hematopoietice şi a funcţiei celuloformatoare, se vor discuta următoarele proprietăţi funcţionale ale acestui sistem:

— fagocitoza, coloidopexia;
— funcţiile fibriloformatoare;
— formarea proteinelor serice, funcţiile secretorii şi contribuţia la apărarea umorală a organismului;

— participarea la procesele metabolice şi fermentative ale organismului.

Se va discuta deasemenea problema nespecificităţii celulare a componentelor sistemului reticulo-histiocitar şi problema reglării funcţionale a acestuia, sub dependenţa sistemului nervos central.

FUNCŢIA CELULOFORMATOARE

In cadrul funcţiei celuloformatoare sau citoplastice, se studiază producerea de celule, şi anume, atât a celor ce vor evolua în direcţia hematopoiezei, cât şi a celor ce vor rămânea ca elemente reticulo-histiocitare sau vor suferi transformări în direcţia celulelor conjunctive.

Funcţia hematopoietică a sistemului reticulo-histiocitar reprezintă un capitol vast, care iese din cadrul subiectului nostru, constituind însăşi baza hematologiei. In legătură cu funcţia hematopoietică se vor trata numai unele probleme puse de hemohistioblast, de monocit, de plasmocit, elemente care constitue puncte de legătură între studiul sistemului reticulo-histiocitar propriu zis şi studiul hematopoiezei, ele fiind considerate de majoritatea autorilor ca elemente aparţinând sistemului reticulo-histiocitar.

Este necesară precizarea noţiunii de hemohistioblast, întrucât tot mai puţini cercetători consideră astăzi celula descrisă de Ferrata ca având un potenţial hematopoietic general, integrând-o între celelalte componente ale sistemului reticulo-histiocitar. Prin termenul „hemohistioblast", celulă desprinsă din sinciţiu pentru a prolifera în direcţia hematopoietică, şcoala lui Ferrata înţelege atât celula reticulară tânără, cât şi histiocitul. Dacă din punct de vedere histologic această identificare în aceeaşi denumire a celulelor histiocitare şi hematopoietice este justificată de morfologia lor comună, ca şi de potenţa evolutivă în anumite condiţii, din punctul de vedere al hematologilor însă, hemohistioblastul este diferit de histiocit. Cu alte cuvinte, dacă histologii consideră, ca şi Ferrata, histiocitul drept un „hemohistioblast" în adevăratul înţeles al cuvântului (celulă liberă, nediferenţiată, cap de serie pentru elementele albe, roşii şi trombocitare), unii hematologi (Bessis) socotesc histiocitul ca o celulă mai evoluată, derivată din celula cu potenţial multiplu hemohistioblastic, şi pe cale de diferenţiere către monocit, plasmocit sau histiocit cu granulaţii eozinofile sau metacromatice.

Tot mai mulţi autori, recunoscând „hemohistioblastului" lui Ferrata calitatea de celulă reticulară sau de histiocit al organelor hematopoietice (mai ales având în vedere granulopexia exercitată uneori de aceste celule), îi neagă calitatea de cap de serie pentru hematopoieză.

Poziţia nedefinită a acestei celule descrise de Ferrata în schema hematopoiezei se datoreşte în mare parte faptului arătat de A. N. Criucov, că o celulă care conţine o granulaţie azurofilă bogată nu poate fi predecesorul unei celule fără granulaţii cum este hemocitoblastul.

Se consideră actualmente, după cum arată G. A. Alexeev, că „rezervele fundamentale ale hematopoiezei nu sunt celulele Ferrata, nici hemocitoblaştii cu nucleu leptocromatic, ci celulele reticulare limfoide, hemohistioblaştii cu nucleul condensat". Adevăraţii „hemohistioblaşti" sunt deci celulele reticulare, şi anume celulele limfoide mici ale măduvei, care, deşi prezintă unele diferenţe morfologice faţă de limfocitele din sângele

periferic, corespund limfocitelor mici descrise de A. A. Maximov şi care constituie în condiţii normale stroma măduvei hematogene.

„Tocmai aceste celule (şi nu aşa zisele celule ale lui Ferrata) sunt adevăraţii hemohistioblaşti. Celulele limfoide ale măduvei osului constituie acel potenţial al hematopoiezei care condiţionează regenerarea granulocitelor din măduva osului în cursul stărilor de aplazie ale acesteia" (G. A. Alexeev). Este important faptul accentuat de Alexeev asupra modului în care trebue înţeleasă noţiunea de „limfocit" utilizată de Maximov; ca o celulă reticulară tânără.

Cercetările lui A. D. Timofeevschi au arătat că şi printre limfocitele sângelui există anumite celule izolate, care nu diferă morfologic de limfocitele obişnuite, dar care îşi păstrează caracterul de a se putea transforma, în anumite condiţii, în granulocite sau alte celule. E. I. Terentieva arată că evoluţia aceasta nu o suferă limfocitele adulte, ci celulele tisulare cu aspect limfoid, confirmând astfel cele de mai sus.

Pentru a reveni la celula lui Ferrata, care mai este şi astăzi încă considerată ca hemohistioblast, trebue să amintim că şi alţi autori o consideră o simplă celulă reticulară, fără potenţă „hemohistioblastică". Astfel, C. T. Nicolau consideră celula descrisă de Ferrata ca o celulă reticulară, care nu este în mod normal cap de serie hematopoietică, iar Titu Vasiliu îi recunoaşte posibilitatea de a exercita o mielogeneză incomplectă în cazuri patologice.

Alţi autori pun la îndoială însăşi existenţa celulei descrise de Ferrata ca hemohistioblast, considerând-o fie drept element parenchimatos labil (Lambin), fie ca simplu artefact, oarecum cu aceeaşi semnificaţie ca a umbrelor nucleare (Undritz).

Accentuăm că discuţiile de mai sus se referă numai la interpretarea celulei descrise de Ferrata ca hemohistioblast, fără ca autorii — în afară de Undritz şi şcoala retrogradă extremist-polifiletică — să nege posibilitatea evolutivă hematopoietică a celulei reticulare şi a histiocitului, pe care tinde s'o exprime termenul de „hemohistioblast".

In problema originii *monocitului*, integrată în studiul funcţiei citoplastice a sistemului reticulo-histiocitar, vom da câteva date care demonstrează strânsa legătură dintre acest sistem şi monocit.

Amintim că, după şcoala trialistă (Schilling), se admite geneza monocitului dintr'un monoblast, în timp ce şcoala unicistă (Uscov, Maximov) consideră monocitul ca derivând împreună cu granulocitele şi limfocitele dintr'o celulă mezenchimală limfocitară, iar şcoala dualistă (Naegeli) îi atribue o origină mieloblastică.

O atitudine care combate exagerările extremiste ale doctrinelor polifiletice (doctrina lui Undritz recunoaşte o specificitate absolută a celulelor tinere, generatoare fiecare a unei anume serii celulare, identificând un neutrofiloblast, eozinofiloblast, bazofiloblast, etc.) este poziţia unicismului moderat al lui Criucov. După această concepţie, care constitue un pas înainte faţă de unicismul absolut al histologilor (Uscov, Maximov), atât seria granulocitară, cât şi cea limfocitară derivă dintr'o celulă unică de tip limfoid şi nu din limfocitul matur ca în teoria iniţială a lui Maximov (asupra căreia de altfel a revenit şi acest autor). In ceeace priveşte originea monocitului, Criucov recunoaşte două posibilităţi: fie direct din această celulă limfoidă histiocitară, fie din elemente mai evoluate ale celor două serii granulocitară şi limfocitară.

Scanned with OKEN Scanner

După Aschoff, „formele celulare observate în sânge sunt identice cu macrofagele exudatelor inflamatorii". Ipoteza originii histiocitare a monocitului este dovedită prin observaţii morfologice. Astfel, Bessis susţine existenţa unei adevărate serii histiocitare, cuprinzând, după celula reticulară nediferenţiată, fazele de hemohistioblast, histioblast şi histiocit. Histioblastul, după Bessis, este echivalent cu hemocitoblastul dar, spre deosebire de acesta, se găseşte în toate ţesuturile. Acest autor identifică aşa zisul monoblast cu histioblastul, iar monocitul cu histiocitul. Intrucât histioblastul se găseşte pretudindeni unde se găseşte celula reticulară, în tot organismul, geneza monocitului are loc în toate ţesuturile care cuprind sistem reticulo-histiocitar. De altfel, şi Aschoff, Kiyono, Evans, în baza comportării identice faţă de coloranţii vitali, au susţinut origina histiocitară a monocitului, Kiyono înţelege prin termenul de histiocit în special monocitele, celule histiocitare din sângele circulant. Argumentele principale ale celor ce susţin origina reticulo-histiocitară a monocitului împotriva teoriei mieloblastice sau hemocitoblastice sunt bazate pe lipsa unei reacţii importante monocitare a măduvei hematogene în monocitozele mari, precum şi pe faptul că monocitul, celulă care are încă proprietăţi macrofagice, nu poate lua naştere dintr'o celulă care a pierdut această funcţie, cum este mieloblastul.

Problema originii monocitului a dat loc la unele teorii situate pe poziţia specificităţii absolute şi a localismului. Astfel, Rössle şi şcoala sa neagă celulei reticulare orice posibilitate de a evolua spre alte celule sanguine în afară de monocit, iar Frühling şi Roger, considerând monocitul ca derivat din sistemul reticulo-histiocitar, localizează teritoriul de producere numai la ganglionii limfatici, reducând monocitogeneza numai la celula endotelială a sinurilor limfatice. Aceeaşi poziţie extremist-localistă o are Mas y Magro, care afirmă categoric: „adevăratele monocite se nasc pe seama celulei reticulare din ficat".

In sprijinul teoriei reticulo-histiocitare a monocitogenezei există date de ordin: *a*) experimental şi *b*) anatomo-clinic.

a) Experimental s'au văzut: comportarea identică la injecţii cu coloranţi vitali; efectul injecţiilor de substanţe iritante (gudron) care produc în acelaş timp monocitoza şi hiperplazia sistemului reticulo-histiocitar din splină şi ganglionii limfatici; efectele similare ale inoculării de *Bacterium monocytogenes* (*listerella*).

b) Observaţii anatomo-clinice au arătat concomitenţa hiperplaziei reticulo-endoteliale cu monocitoza în diferite afecţiuni, ca febră tifoidă, endocardită lentă, etc.

Totodată, monocitozele constatate în reticulo-endotelioze demonstrează că numărul monocitelor este strict paralel cu modificările patologice ale sistemului reticulo-histiocitar.

Intr'un caz de boală Gaucher pe care am avut ocazia să-l studiem, am constatat o monocitoză sanguină, care însoţea alterarea puternică a funcţiilor sistemului reticulo-endotelial din măduvă şi din viscere.

Impotriva acestor argumente s'a susţinut că există într'adevăr o celulă histiocitară în sângele circulant — „Hystiogene Blutzelle" a lui Aschoff — care nu este însă monocitul (Introzzi, Dessyla).

Principalul argument al trialiştilor, care afirmă existenţa unui monoblast, este de natură anatomo-clinică: în leucemia cu monocite, recunoscută de mulţi hematologi, se găsesc celule nematurate, identi-

ficabile în formele subacute prin contextul monocitar tipic, sau în formele acute prin faptul că succed unei leucemii cronice cu monocite.

Prezența de celule tinere de tip monoblastic în aceste leucemii (incluse astăzi în cadrul reticulo-endoteliozelor — Bâcova, Schittenhelm, Di Guglielmo — nu dovedește însă ipoteza trialistă. Pe baza concepției unitare a lui Criucov, pe care este construit astăzi întregul sistem al bolilor organelor hematopoietice, așa cum chimia este construită pe baza sistemului elementelor al lui Mendeleev (așa cum se exprimă I. A. Casirschii), au fost înregistrate a priori forme patologice ca leucemiile acute monocitare, confirmate de patologia clinică.

In același sens Naegeli neagă existența monoblastului, considerând celulele din leucemii ca paramieloblaști monocitoizi, iar Bessis arată că, în cazurile patologice, geneza monocitului se poate face direct din sincițiul reticular, sărind peste stadiul monoblastic sau histioblastic, prin care ar trece în mod normal.

Aceste ultime argumente dovedesc că monoblastul trialiștilor nu corespunde unei realități fiziologice sau patologice.

Din punct de vedere fiziologic, se recunoaște monocitului posibilitatea, în anumite cazuri, de a exercita coloidopexia. Spre deosebire însă de majoritatea autorilor, Frühling și Roger consideră monocitul circulant nu ca o celulă funcțional activă, ci ca o celulă îmbătrânită, degenerată, care pătrunde în sânge în ultima fază a existenței sale. Granulațiile azurofile și fermenții din monocit (oxidaze, peroxidaze) sunt explicați de acești autori prin fagocitoza granulocitelor neutrofile de către celulele endoteliale ale sinurilor limfatice din ganglioni, elemente care se transformă în monocite numai după terminarea funcției fagocitare. Găsim o oarecare înrudire a acestei ipoteze cu ipoteza care stă la baza probei ventuzei a lui Valdman și care implică deasemenea (pentru cazurile patologice) geneza endotelială a monocitului, admițând însă această posibilitate de evoluție pentru oricare endoteliu capilar (sub influența proceselor patologice, în endotelite). De altfel, monocitogeneza, prin mobilizarea endoteliilor capilarelor periferice, a mai constituit baza unor teorii (Patella, Sabin, Doan), care admit, chiar în mod normal, o descuamație continuă a endoteliului capilar și trecerea în circulație a monocitelor.

Din această sumară amintire a problemelor legate de origina monocitului reiese ca neîndoielnic paralelismul strâns al reacțiilor monocitare cu reacțiile hiperplazice ale sistemului reticulo-histiocitar. Formele de trecere observate de diferiți autori între monocit și celula reticulară, histioblast, histiocit, celula Kupffer, endoteliile sinurilor limfatice sau chiar endoteliile capilare, ca și cunoașterea proprietăților fiziologice ale acestor celule, dovedesc origina multiplă a monocitului, potența evolutivă monocitogenă a diferitelor elemente ale sistemului reticulo-histiocitar. Această concepție reiese din însăși însumarea critică a cercetărilor cu punct de vedere mai strâmt, citologic și localist, amintite mai sus, care tind să atribue unei celule specifice această geneză.

Concepția moderat unicistă asupra hematopoiezei admite monocitului posibilități genetice încă și mai puțin specifice.

★

In același cadru, al funcției celuloformatoare a sistemului reticulo-histiocitar, se mai pune problema originii plasmocitului. Există trei con-

cepții în această privință : origina reticulo-histiocitară, origina limfocitară și concepția unei origini independente, teorie combătută categoric de datele morfo-fiziologice și fiziopatologice care dovedesc întrepătrunderea seriei plasmocitare cu sistemul reticulo-histiocitar.

Vor fi discutate primele două concepții :

a) Origina histiocitară a fost susținută încă de vechii histologi (Dominici, Marchand, Unna), care considerau histiocitul, celulele periteliale și chiar fibroblaștii ca având posibilitatea de a evolua către plasmocit. Trecerile morfologice identificabile între celula reticulară mare, celula reticulară de tip plasmatic și plasmocit constitue un argument în acest sens.

Dificultatea în studiul acestei celule provine din faptul că în mod normal nu se pot pune în evidență celule tinere ale acestei serii. Numai în excitațiile patologice (cancer, parazitoze, sifilis) apar asemenea forme, denumite în mod diferit de autori : proplasmoblast, plasmoblast, proplasmocit (Morel), celule endotelio-plasmocitare (Revol), myeloblastische Plasmazelle a autorilor germani, celule cu tendință plasmocitară (Merklen, Baitz). Divergențele dintre autori în ceeace privește aceste forme tinere se datoresc materialului diferit, normal sau patologic, pe care îl studiază. Pe de altă parte, Bessis arată că tocmai în cazurile patologice, în hiperplaziile plasmocitare, unele stadii intermediare normale între celula reticulară și plasmocit (histioblastul și histiocitul) pot fi sărite uneori, celula părând a lua naștere direct din reticul.

Unul din argumentele importante în favoarea originii reticulo-histiocitare a plasmocitului îl constitue urmărirea funcției „pirolofile" — caracteristică a sistemului reticulo-histiocitar — în decursul evoluției plasmocitare a celulei reticulare. Aceste granulații vitale se șterg pe măsură ce bazofilia protoplasmei crește.

b) Autorii care susțin origina limfocitară a plasmocitului se bazează pe o serie de argumente, în special experimentale.

Astfel, se accentuează asupra asemănării lor morfologice, în special în țesuturi, ca și asupra posibilității prezenței corpilor lui Russel, atât în limfocit, cât și în plasmocit.

Alte argumente rezultă din studiile lui Askanazy asupra mucoasei digestive a embrionului și fătului uman. El constată o infiltrație progresivă cu limfocite în cursul vieții intrauterine, iar după naștere, când începe digestia, apariția plasmocitelor în mucoasă. Totodată s'a observat, la animalele supuse unui post prelungit, dispariția plasmocitelor din mucoasa aparatului digestiv. Pe baza acestor date, autorul se consideră îndreptățit să susțină transformarea locală a limfocitelor în plasmocite.

In aceeași ordine de idei s'a constatat că în țesuturile care sunt sediul unei inflamații cronice (lues, tuberculoză, resorbție de corpi străini sau substanțe chimice implantate, embolii microbiene, ca în cazul experienței lui Bjorneboe și Gormsen) nu se văd niciodată plasmocite fără prezența de limfocite. In aceste cazuri, infiltratele limfocitare preced în timp pe cele plasmocitare. S'a constatat deasemenea că în focarele de infiltrație limfocitară se formează plasmocite fără ca sângele periferic să prezinte plasmocitoză.

Credem însă că toate aceste experiențe, care demonstrează pe deplin formarea plasmocitelor din elementele celulare locale, nu dovedesc faptul că ele se formează din limfocite și nu din celulele reticulare și

Scanned with OKEN Scanner

histiocitare, prezente în toate țesuturile și cu potență reacțională foarte mare, sau atât din limfocit, cât și din celulele reticulo-histiocitare. Cu atât mai mult în spiritul cercetărilor lui O. B. Lepeșinscaia, se poate pune la îndoială însăși necesitatea absolută a genezei celulare a acestor elemente, cercetările savantei sovietice dovedind producerea locală de celule și din substanța vie necelulară.

In favoarea originii reticulo-histiocitare a plasmocitului se pot interpreta chiar unele din experiențele unor partizani ai teoriei originii limfatice a plasmocitelor, ca Dubois — Ferrière, care pentru a dovedi că plasmocitul este o celulă limfoidă cu funcție de resorbție face următoarea experiență : injectează tuș sau suspensie de cărbune, intramedular. In punctatul făcut după câteva zile în același loc, el constată o reacție plasmocitară intensă. In ceeace privește particulele de cărbune introduse, autorul le găsește mai ales în celulele reticulare, mai puțin în granulocitele neutrofile și foarte puțin în plasmocite. Această experiență poate fi interpretată însă și în sensul că punerea în evidență a unei hiperfuncții a celulelor reticulare, concomitentă cu o plasmocitoză de iritație, fără limfocitoză medulară, dovedește tocmai strânsa legătură dintre plasmocit și celula reticulară locală, legătură întărită de fagocitoza pe care o prezintă ambele celule. Desigur că celula reticulară fagocitează în mod mai intens, îndeplinindu-și funcția fiziologică normală.

In general, deși teoria apartenenței plasmocitului la sistemul reticulo-histiocitar este justificată, se admite și posibilitatea originii sale limfocitare. Aci este locul să amintim că limfocitul a fost considerat de mulți autori ca făcând legătura între elementele sângelui circulant și cele fixe din sistemul reticulo-histiocitar și chiar din țesutul conjunctiv. Dacă unicismul absolut al lui Maximov este astăzi depășit, teoria sa, care afirmă că limfocitul dă naștere elementelor sanguine precum și elementelor tisulare (poliblaști, limfocite tisulare, celule ameboide mobile mici, histiocite, putându-se transforma și în fibroblaști și fibrocite), a primit unele confirmări. Cercetările recente confirmă aceste potențe evolutive ale celulei reticulare limfoide, interpretată de Maximov ca limfocit (G. A. Alexeev).

Cercetări in vitro au arătat că, în medii de cultură ce conțin plasmă homoloagă, celula limfoidă poate da celule mezenchimatoase care pot evolua apoi spre alte forme celulare, iar în medii cu plasmă heteroloagă limfocitul tisular se diferențiază în direcția fibroblasto-fibrocitară (Hlopin, G. Levi). O. B. Lepeșinscaia citează lucrarea lui H. Grossfeld, care demonstrează deasemenea influența mediului asupra desvoltării culturii, iar cercetările in vitro ale lui Timofeevschi și Benevolenscaia au arătat și ele potențialitățile evolutive multiple ale celulei reticulare limfoide din sângele circulant, care nu poate fi diferențiată morfologic de limfocitul adult.

In lumina acestor cercetări, origina plasmocitelor și din celulele limfoide tisulare, deci de mediu local, este posibilă în țesuturi supuse unei iritații cronice cu modificări importante de pH și de metabolism.

In cadrul discuției asupra potențialității celulelor reticulo-histiocitare de a da direct naștere altor celule trebue să menționăm, în afară de geneza monocitului și plasmocitului, și formarea fibrocitului din histiocitul mobil, care se fixează în țesuturi. Impreună cu funcția fibriloformatoare, geneza fibroblaștilor face parte din funcția plastică a sistemului

reticulo-histiocitar cu rol însemnat în repararea plăgilor. In studiile asupra vindecării rănilor, în afara concluziilor de o covârşitoare importanţă principială asupra genezei celulelor din substanţa vie, O. Lepenşinscaia aduce şi observaţii în privinţa evoluţiei ulterioare a celulelor histiocitare din focarul de infiltraţie din jurul extravazatului sanguin.

Autoarea constată toate stadiile de trecere, dela histiocitul care fagocitează eritrocitele, până la fibrocit, demonstrând astfel pe cale experimentală geneza fibrocitelor din histiocite.

In observaţii anatomo-clinice, potenţa evolutivă fibrocitară a celulei reticulare, histiocitare şi endoteliale, precum şi a celulelor fixe de tip Kupffer, a fost stabilită pentru prima oară de observaţiile cu privire la ciroze ale autorilor ruşi (Ciaşin, Maximov, Malâşev, Moiseev).

Fenomenele prin care explicăm în mod obişnuit acumularea într'un punct anumit a celulelor limfo-histiocitare, adică diapedeza şi înmulţirea prin diviziune cu producerea de noi celule, nu sunt suficiente pentru a explica numărul enorm de celule acumulate într'un timp scurt, în anumite cazuri (într'o plagă recentă, de exemplu). „Nu ne rămâne decât să presupunem că, proliferarea celulelor în cursul vindecării rănilor fiind o raritate, creşterea numerică a celulelor se realizează nu numai prin migrarea din vase şi prin diviziunea celulelor, ci, desigur, şi prin neoformarea celulelor datorită transformărilor substanţei vii, pusă în libertate cu ocazia distrugerii celulelor" (O. B. Lepeşinscaia).

★

In cadrul reacţiilor sistemului reticulo-histiocitar se constată şi producerea în număr mărit a celulelor de tipul monocitelor şi plasmocitelor. O astfel de reacţie este reacţia plasmocitară a măduvei, care reprezintă un factor important în studiul diferitelor procese ce se însoţesc de desagregare tisulară, independent de etiologia lor. In afecţiunile septice, reacţia plasmocitară este considerată ca un semn de prognostic grav; transformarea acestei reacţii într'una leucocitară indică însă ameliorarea procesului patologic. Aceste reacţii, deosebit de intense în măduvă, pot lipsi cu desăvârşire în sângele periferic (Arinchin, Alexandrov, V. Farber).

In hiperplaziile accentuate ale reticulo-endoteliului se pot întâlni în măduva hematogenă reacţii monocitare, cu monocite tipice, cu celule monocitoide sau cu histiocite la care fagocitoza nu este netă. Intâlnind astfel de celule monocitoide, mai ales în leucozele acute, ca şi în hiperplaziile accentuate reticulo-histiocitare, Arinchin arată că reacţia monocitară este proprie organismului omenesc în anumite stări patologice, când aparatul granulocitar devine insuficient din punct de vedere funcţional.

Alte reacţii tisulare sunt exprimate prin eozinofilia şi bazofilia tisulară. Apartenenţa eozinofilului fix şi a mastocitului la sistemul reticulo-histiocitar este dovedită prin formele de trecere dintre histioblast şi histiocitul cu granulaţii eozinofile sau bazofile (Bessis); important este faptul că aceste celule de tip tisular sunt diferite de celulele asemănătoare din sângele circulant; Bezançon neagă eozinocitului calitatea de granulocit, iar diferenţe histochimice dovedesc deosebirea dintre bazofilul tisular şi cel circulant.

Un proces reacţional al măduvei hematogene, cu proliferare plasmocito-reticulo-mastocito-fibrocitară, se întâlneşte în procesele inflamatorii

interstiţiale ale măduvei, procese care reprezintă baza anumitor pancitopenii. Procese asemănătoare întâlnim şi în reacţiile interstiţiale reticulo-histiocitare din anemiile aplastice şi hipoplastice; în multe cazuri, aceste reacţii sunt primare, urmate de efecte secundare asupra parenchimului hematopoietic, cu anemie sau pancitopenie, periferică. In aceste procese întâlnim hiperplazio reticulară şi mastocitară, în special în jurul vaselor medulare.

Alte modificări patologice care îşi găsesc locul în această prezentare a funcţiilor celuloformatoare ale sistemului reticulo-histiocitar sunt fenomenele hiperplazice; vom aminti în special cele cuprinse sub denumirea de reticuloze sau reticulo-endotelioze.

Acest grup de afecţiuni este caracterizat prin hiperplazia foarte accentuată a sistemului reticulo-histiocitar din organele hematopoietice, ficat, ţesutul perivascular adventiţial. Elementele care proliferează sunt celule pe cale de diferenţiere, fie către celulele reticulare fie către endotelii, şi care se opresc în diferite faze ale evoluţiei. Aceasta explică faptul că celulele proliferate nu sunt identice în toate cazurile.

Natura procesului proliferativ a dat loc la multe discuţii, deoarece, după cum arată A. I. Abricosov, nu este totdeauna uşor să se deosebească reticulo-endotelioza de tip leucozic de reacţiile hiperplazice reticulo-endoteliale, întâlnite în unele cazuri de infecţii generalizate.

Delimitarea dintre reticulo-endoteliozele de tip hiperplastic şi cele displazice, neoplazice, cunoscute sub denumirile de endoteliomatoză, reticulo-endoteliomatoză, reticulo-sarcomatoză, histiocitomatoză, este greu de făcut prin simplul examen histologic. Frecvent, cele două procese (hiperplazie şi neoplazie) se întâlnesc asociate. Deasemenea se întâlnesc frecvent atât în reticulo-endoteliozele hiperplazice, cât şi în cele neoplazice, tablouri sanguine leucemice, ceeace pune şi problema raporturilor dintre reticulo-endotelioze şi leucemie, pe de o parte, şi între leucemie şi tumori, pe de alta. In majoritatea cazurilor este vorba de forme hiperplazice cu elemente monocitoide în sângele periferic, constituind astfel cadrul „leucemiei cu monocite". Mai puţin frecvente, totuşi destul de numeroase, sunt asocierile reticulo-endoteliozei şi ale tumorilor reticulului cu leucemii de alte tipuri: hemocitoblastică, limfatică, mieloblastică, mieloidă, sau cu leucemii mixte. Aceste sindrome sunt definite de Cioni ca „reticule-endotelioze cu evoluţie citohemopoietică".

S'au descris şi asocieri de reticulo-endotelioze cu procese eritremice.

A. I. Abricosov tratează reticuloza sau reticulo-endotelioza în cadrul leucozelor („leucoză reticulo-endotelială"). Faptul că în majoritatea cazurilor sângele periferic nu prezintă modificări determină denumirea de „reticulo-endotelioze aleucemice". Cazurile mai rare, în care, concomitent cu hiperplazia reticulo-endotelială, apar în sânge un număr de elemente patologice, aparţin reticulo-endoteliozelor subleucemice sau leucemice. In aceste cazuri, elementele care apar în sânge sunt monocite sau celule monocitoide, îndreptăţind denumirea de leucemie monocitară.

Lucrările lui Cazal precizează entitatea „reticulozei histio-monocitare acute"; această afecţiune, deşi se înrudeşte cu leucozele, trebue net separată, după Cazal, de sarcoamele reticulare şi histiocitare. Concepţia lui Cazal a fost însă foarte criticată, în special de B. Dreyfus, care, bazându-se pe o serie de asemănări între procesul sarcomatos şi reticuloza

malignă, trage concluzia că această ultimă afecțiune este un sarcom difuz, cu forme clinice polimorfe.

Limitele stricte dintre hiperplazie și neoplazie (sindrome net separate în clasificările mai vechi, sunt astăzi puse la îndoială, mai ales în urma argumentelor de ordin anatomopatologic. Tendința actuală este de a considera reticulo-endoteliozele hiperplazice și cele neoplazice drept două aspecte ale unuia și aceluiaș proces patologic.

In sfârșit, în cadrul reacțiilor patologice legate de funcția citopoietică a sistemului reticulo-histiocitar, citățm limfogranulomatoza malignă, boală în care s'a pus problema unei origini fie inflamatorii, fie neoplazice, precum și tumorile sistemului reticulo-endotelial: mielomul multiplu, mielosarcomul, limfosarcomul, reticulosarcomul, afecțiuni a căror descriere constitue capitole de patologie ce ies din cadrul acestei lucrări.

FAGOCITOZA, COLOIDOPEXIA

Proprietatea esențială a tuturor componentelor celulare ale sistemului reticulo-histiocitar, care a permis reunirea tuturor acestor elemente disparate într'un sistem fiziologic unitar, este proprietatea de a îngloba, în anumite condiții, particule mai mici sau mai mari din substanțele cu care vin în contact. Această funcție, comună tuturor celulelor reticulo-histiocitare, poartă variate denumiri: fagocitoză, atrocitoză, coloidopexie, ultrafagocitoză, cromopexie, granulopexie.

Inainte de a descrie diferitele aspecte sub care se poate prezenta această înglobare de particule, vor fi revăzute condițiile pe care trebue să le îndeplinească substanțele pentru a putea fi astfel înglobate.

In afara particulelor mai mari, microbi, resturi celulare, care reprezintă baza procesului de fagocitoză propriu zisă, substanțele colorante sau necolorante pe care le pot îngloba în protoplasmă celulele din sistemul reticulo-histiocitar se prezintă numai în stare coloidală.

Astfel, substanțele colorante, utilizate pentru colorațiile „vitale" și „postvitale", din punctul de vedere al stării lor fizice sunt în stare coloidală, iar din punctul de vedere al reacției chimice se împart în coloranți acizi și bazici.

Această grupare corespunde sarcinii electrice a miceliilor coloidale, sarcina electrică fiind foarte importantă pentru mecanismul comportării coloizilor după înglobarea lor în celulă. Coloranții bazici au sarcină electropozitivă, iar cei acizi electronegativă. Sarcina electrică este un factor stabilizator, particulele identic încărcate neputându-se ciocni în mișcarea lor, din cauza respingerii electrostatice. Această sarcină electrică determină gradul variat de pătrundere sau de fixare a colorantului în celulă, întrucât atât protoplasma, cât și colorantul sunt sisteme coloidale, fiecare cu sarcina sa electrică proprie.

Prin adsorbția ionilor de electrolite, sarcina miceliului poate fi modificată, mărind sau micșorând prin aceasta stabilitatea sistemului coloidal, și ușurând astfel floculareа colorantului în interiorul celulei care l-a înglobat.

Dintre coloranții bazici, citățm numai pe cei mai des utilizați în histologie: albastrul de metilen și de toluidină, din grupul tiazinelor, albastrul de Nil, albastrul briliant de crezil și violetul de crezil, din grupul oxazinelor, roșul neutru și verdele Janus din grupul azinelor, violetul

de metil, violetul Dahlia şi albastrul Victoria dintre trifenilmetanrozaniline. Important este faptul că aceşti coloranţi bazici colorează anumiţi constituenţi celulari preformaţi (condriom sau vacuom). Unii coloranţi au o afinitate deosebită pentru condriom (violetul de crezil, violetul de metil şi în special verdele Janus), iar alţi coloranţi se concentrează la nivelul aparatului vacuolar (albastrul de metilen, de toluidină, de Nil, de crezil şi mai ales roşu neutru). Pentru coloraţia vitală, condiţia esenţială, a unei toxicităţi foarte reduse, o îndeplinesc în special roşul neutru şi verdele Janus.

Dintre coloranţii vitali acizi, cei mai utilizaţi în histologie sunt albastrul tripan, albastrul pirol, alizarina, carminul litinat, albastrul de izamină, roşul de Congo şi tuşul de China.

Care este mecanismul de acţiune al acestor două grupuri de coloranţi şi întrucât putem vorbi de o adevărată „coloraţie" efectuată cu aceste substanţe?

Unii coloranţi, care nu sunt utilizaţi pentru coloraţii vitale (Sudan, Scharlach), se fixează pe picăturile intracelulare de grăsime numai prin fenomenul fizic al liposolubilităţii lor. Coloranţii bazici realizează coloraţii în adevăratul înţeles al cuvântului, fixându-se pe elemente din celulă şi făcându-le vizibile. Coloraţia cu coloranţii vitali şi postvitali bazici este interpretată ca o activitate excretorie a celulei. S. Brătianu citează exemplul celulei hepatice care expulzează odată cu bila şi colorantul bazic. Funcţia aceasta excretorie a fost găsită de Renaut la unele celule conjunctive („celule ragiocrine"). Datorită acestui mod de acţiune, coloranţii bazici pot colora orice celulă din organism. Pe lângă proprietatea de a fi coloranţi vitali, ei sunt în special foarte buni coloranţi postvitali, acţionând asupra celulelor scoase din organismul viu.

Modul de acţiune al coloranţilor vitali cu micelii coloidale electronegative este cu totul diferit. Aceşti coloranţi nu evidenţiază formaţiunile celulare preexistente, ci se acumulează în mici vacuole care nu corespund unor elemente morfologice ale celulei. Aspectul este de simplă acumulare fizică şi nu de coloraţie propriu zisă, colorantul nesuferind modificări chimice, ci numai fizice.

Faptul cel mai important pentru problema studiată aci este că acumularea coloranţilor acixi nu se face în toate celulele organismului, ci numai în unele celule care, în baza acestei proprietăţi, au fost grupate în sistemul reticulo-histiocitar. O excepţie o constitue cazul celulelor parenchimatoase cu funcţii excretorii speciale, ca celula renală sau hepatică, celula glandei mamare, care excretă şi coloranţii acizi ca şi pe cei bazici, în aceste celule coloranţii acizi fixându-se şi ei pe vacuom. Uneori s'a descris în fibroblaşti coloraţia condriomului şi cu coloranţi acizi.

Odată înglobate în protoplasmă, miceliile coloidale electro negative trec printr'un proces de floculare, adunându-se în particule care devin microscopic vizibile. Este probabil că miceliile coloidale care se resping electrostatic suferă o micşorare a potenţialului electric, cum se întâmplă în cazul adsorbţiei de ioni de electrolite; efectul morfologic al acestei descărcări, cu diminuarea factorului stabilizator care este sarcina electrică, este flocularea. Acest proces de „maturaţie" a coloizilor prin floculare constitue substratul aşa zisei „coloraţii" vitale cu coloranţii acizi.

In experimentarea pe animal se pot pune în evidenţă celulele cu proprietăţi coloidopexice, injectând în circulaţia generală, subcutanat,

Scanned with OKEN Scanner

intradermic, în cavitățile serioase sau chiar în parenchimul unor organe, coloranți vitali acizi, coloizi metalici cu micelii electronegative (aur, argint, fier, platină), compuși în stare coloidală ai metalelor cu substanțe organice (zaharat de fier, argirol, colargol, substanțe care sunt apoi puse în evidență prin reacții histochimice specifice) sau cărbune în stare coloidală (tuș). Nu insistăm asupra amănuntelor de tehnică, ce pot fi găsite în tratatele de specialitate .

După sacrificarea animalelor, la un anumit interval, se cercetează prezența granulațiilor de colorant în protoplasma celulelor.

Pentru studiul sistemului reticulo-histiocitar pulmonar, în special în legătură cu problema pneumoconiozelor, se folosea introducerea coloranților sau pulberilor inerte intratraheal sau, mai recent, cu ajutorul inhalațiilor de aerosoli, din substanțele respective. In acelaș scop se mai pot utiliza substanțe coloidale care produc în mod natural fenomenele din pneumoconioze; astfel, Grünspann utilizează bioxid de siliciu în stare coloidală.

Acest coloid electronegativ, față de care sistemul reticulo-histiocitar se comportă ca și față de coloranții vitali, este însă toxic pentru celulă, producând leziuni pulmonare.

O problemă importantă este aceea a concentrației acestor substanțe. In adevăr, Maximov și Bloom arată că orice celulă vie poate absorbi, în anumite condiții, un colorant existent în cantități sau concentrații prea mari în mediul înconjurător. Crescând concentrația unui colorant vital al sistemului reticulo-histiocitar, el va fi înglobat și de fibrocite și de celulele parenchimatoase din întreg organismul. In mod patologic, un proces de acest fel se petrece în reticulozele acumulative, de tipul Niemann-Pick, în care acumularea de lipoizi se face în toate celulele sistemului reticulo-histiocitar, iar când procesul este foarte înaintat, acumularea lipoizilor depășește cadrul sistemului reticulo-histiocitar, ei depunându-se în toate țesuturile, în epiteliile glandulare, mușchi, țesut nervos (spre deosebire de ceeace se întâmplă în boala lui Gaucher). Aceste date demonstrează și faptul că proprietăți considerate specifice unor anumite celule pot fi căpătate, în condiții speciale, de orice altă celulă vie.

In experiențele citate până acum s'a căutat evidențierea morfologică a celulelor sistemului reticulo-histiocitar. Intr'o altă serie de experiențe se utilizează coloranți-indicatori, care devin evidenți histologic numai în cazul unei anumite reacții chimice a țesuturilor. Astfel este roșul de Congo, colorant azoic și indicator, care pune în evidență morfologic numai amiloidul sau celulele ce secretă acid din mucoasa digestivă, virând în mediu acid către albastru. Acest colorant este utilizat și pentru proba privind determinarea capacității funcționale a sistemului reticulo-histiocitar, pe baza proprietății sale de a fi absorbit în mare măsură de celulele acestui sistem.

Procesele experimentale citate caută să reproducă mecanismele fiziologice obișnuite ale organismului. In condiții fiziologice, gruparea colorată a hemoglobinei, pigmenții sanguini, derivați din hemoglobină,

---

[1]) O metodă practică, care permite izolarea celulelor Kupffer pentru a putea fi cultivate, se bazează pe fixarea de către aceste celule a sărurilor de fier, și pe atragerea ulterioară a acestor celule din lichidul de perfuzie trecut prin ficat cu ajutorul unui câmp magnetic.

Scanned with OKEN Scanner

care sunt substanţe în stare coloidală, constitue granulaţii care sunt înglobate în protoplasma celulelor reticulare şi endoteliale în special din splină, constituind mărturia morfologică a metabolismului normal sau a hiperactivităţii celulare.

Prezenţa colesterolului în celulele reticulo-histiocitare se datoreşte rolului funcţional al acestui sistem în metabolismul lipoidic.

In sindromele caracterizate prin distrugerea globulelor roşii găsim celulele din ficat şi splină înţesate cu eritrocite în toate stadiile de desintegrare, precum şi cu pigmenţi care dau sau nu reacţia fierului.

In unele stări patologice, în protoplasma celulelor se găsesc şi alte substanţe; este cazul pneumoconiozelor, în care particulele foarte fine de silice, cărbune, piatră sau chiar pulberi metalice se regăsesc nu numai în celulele „de praf", „coniofagele" pulmonare, şi în histiocitele plămânului, ci şi în căile şi ganglionii limfatici.

In sprijinul teoriei care spune că înglobarea particulelor străine se bazează pe sarcina electrică a coloizilor protoplasmatici şi a celor străini sunt şi unele cercetări electroforetice recente, în care diferite celule din sângele circulant au fost puse în condiţii care favorizează migrarea lor în câmpul electric. S'a constatat că monocitele migrează în condiţii foarte asemănătoare granulocitelor neutrofile, acest fapt fiind pus în legătură cu capacitatea de fagocitoză pe care o au, în anumită măsură, ambele categorii de celule.

Inglobarea de particule, cuprinsă în termenul general de fagocitoză, constitue, împreună cu mobilitatea ameboidă, caracteristica esenţială a celulelor din sistemul reticulo-histiocitar. Această funcţie a fost definită şi cercetată de Mecinicov, studiile sale rămânând clasice. Sistemul său macrofagic este construit după criteriul fiziologic al fagocitozei; acelaş criteriu, precizat în noţiunile de fagocitoză propriu zisă şi coloidopexie, reuneşte azi elementele sistemului reticulo-histiocitar.

Diferenţierea acestor două forme ale procesului de înglobare de particule a fost făcută după criteriul morfologic al dimensiunii particulelor cuprinse în protoplasmă, dar este valabilă şi din punct de vedere fiziologic, întrucât elementele sistemului reticulo-histiocitar pot înglobă orice particule, pe când alte elemente, şi în primul rând granulocitele neutrofile, au proprietatea de a fagocita, dar nu au proprietatea coloidopexiei.

Proprietatea de a înglobă particule microscopic vizibile (bacterii, fragmente de celule, nuclei sau chiar eritrocite şi celule întregi) este denumită fagocitoză. Experimental putem determina puterea fagocitară a celulelor injectând intravenos pulbere de cărbune sau silice, microbi vii sau omorîţi (în special b. Koch), polen, etc.

Acumularea de granulaţii coloidale ultramicroscopice a fost denumită ultrafagocitoză, coloidopexie (fixare de coloizi), granulopexie sau atrocitoză (depunere). Pentru a caracteriza obiectiv coloidopexia, s'a considerat ca limită de mărime a particulelor dimensiunea de 1μ; deasupra acestei dimensiuni procesul se consideră a fi fagocitar.

In general, procesele de fagocitoză şi de coloidopexie nu sunt exercitate simultan de aceeaşi celulă; totuşi, multe celule reticulo-histiocitare participă la ambele moduri de înglobare a substanţelor străine (celula Kupffer). Sistemul reticulo-histiocitar are ca proprietate specifică coloidopexia; fagocitoza este o caracteristică tot atât de importantă a acestui

sistem, dar ea aparține în același timp și altor elemente mezenchimatoase (granulocitele) sau unor elemente de altă natură embriologică, cum sunt celulele epiteliale hepatice (Nichiforov) sau tiroidiene (Aleksandrowicz-Tempka).

Fagocitoza poate fi considerată ca un proces exercitat de întreaga celulă, însoțit de modificări morfologice și fenomene fermentative care duc la desintegrarea incluziilor, metabolizarea și excreția lor.

Coloidopexia este un proces mai intim, legat de structura fizică și chimică a protoplasmei celulare. Coloidopexia nu duce la excreția rapidă din celulă a substanțelor fixate.

Evoluția ulterioară a particulelor înglobate demonstrează că deosebirile dintre fagocitoză și coloidopexie corespund realității. Particulele fagocitate sunt metabolizate și eliminate, în timp ce acelea fixate prin coloidopexie rămân multă vreme în celulele sistemului reticulo-histiocitar fără să sufere alte transformări în afara floculării de care am amintit.

Cele de mai sus sunt valabile pentru celulele reticulare și histiocitare din sistemul reticulo-histiocitar general al organismului; există însă un teritoriu la care s'a pus în evidență un aparat reticulo-histiocitar specializat funcțional pentru eliminarea particulelor înglobate, fie că este vorba de fagocitoză, fie că este vorba de coloidopexie; acesta este dispozitivul de „autoepurare" al plămânului, studiat recent la noi de N. G. Lupu, C. Velican, N. Santa și I. Oargă.

In experiențele cele mai concludente, autorii citați utilizează două căi diferite pentru introducerea a doi coloranți vitali în plămânul cobailor; unul pe calea circulației generale și altul prin inhalație. Colorantul carmin litinat introdus în sânge este fixat în celulele reticulo-histiocitare din jurul vaselor sanguine, în elementele din septurile interlobulare și interalveolare. Colorantul introdus pe cale aeriană (albastru de tripan) este fagocitat de celulele care formează peretele alveolar, și transportat de aceste celule, pe căile limfatice peribronșice și perivasculare, spre ganglionii hilului.

In general, aceeași celulă macrofagică nu fagocitează ambele substanțe coloidale, venite pe cele două căi.

Concluziile autorilor, în concordanță cu numeroase cercetări anatomo-clinice, care au arătat că plămânul posedă capacitatea de a elimina spre ganglionii traheobronșici particulele de praf venite pe cale respiratorie, precizează că există o specializare funcțională a porțiunii respective (alveole și limfatice) a sistemului reticulo-histiocitar pulmonar. In timp ce în elementele reticulo-histiocitare din septuri, particulele fagocitate se mențin mult timp, în celulele reticulo-histiocitare din peretele alveolar și din vasele limfatice se găsesc cu atât mai puține particule fagocitate cu cât cobaii au fost sacrificați mai târziu după inhalare, ceeace dovedește activitatea procesului de eliminare.

In condițiile experimentale, fenomenele de eliminare se însoțesc de modificări morfologice evidente ale plămânului: vasodilatație sanguină și limfatică, hipertrofie a celulelor peretelui alveolar, desprindere a acestor celule cu transformarea lor histiocitară și căderea în lumenul alveolar.

Acest din urmă proces, de migrare a celulelor alveolare și participare la îndepărtarea particulelor străine, a fost dovedit încă din 1869 de către Slavianschi.

Scanned with OKEN Scanner

Lucrări experimentale de acelaș fel au arătat că sistemul reticulo-histiocitar din toate organele păstrează abundente granule de colorant, în timp ce plămânul este cel mai puțin colorat, datorită autoepurării; când numărul mare de particule depășește capacitatea de acumulare și eliminare a acestor celule, particulele se adună în tecile peribronșice și perivasculare, determinând și transformări locale, cu aspect de procese inflamatorii și noduli ca în pneumoconioze, cu evoluție probabilă către scleroza pulmonară.

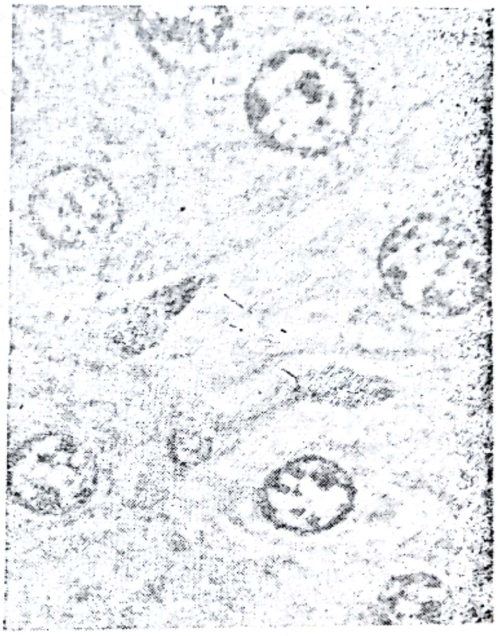


Fig. 1. Șobolan alb. Ficat (secțiune). Hemalaun. Blocarea sistemului reticulo-histiocitar cu carmin litinat. Se observă două celule Kupffer cu foarte numeroase granule de colorant coloidal floculat în protoplasmă. In celulele hepatice nu se găsește carmin.

Proprietatea de a acumula, ca și aceea de a păstra un anumit timp granulele fixate, determină, în cazul unor injecții masive și repetate de coloizi electronegativi, fenomenul numit „blocaj" — saturația protoplasmei cu substanța respectivă. In urma blocajului, celula nu devine numai incapabilă de a-și mai exercita funcțiile coloidopexice, ci suferă și o diminuare accentuată a celorlalte funcții fiziologice ale sale. Aceasta se datorește, probabil, modificării sarcinii electrice a celulei prin înglobarea de coloizi cu sarcini diferite, fapt care schimbă gradul de dispersie al coloizilor plasmatici, modificându-le metabolismul și activitatea.

Nu se poate realiza însă niciodată un blocaj total, întrucât s'a constatat că chiar dacă nu mai poate înghloba un anumit coloid, celula mai are posibilitatea de a exercita un oarecare grad de coloidopexie față de altă substanță. Deasemenea, blocajul nu poate fi permanent.

Experiențele de blocaj au căutat, pe de o parte, să scoată din funcțiune sistemul reticulo-histiocitar, pentru a urmări efectele acestei lipse, în special în legătură cu imunitatea și producerea de anticorpi, pe de altă parte, să favorizeze producerea de către sistemul reticulo-histiocitar a unor anumite substanțe biologic active. Deasemenea, probele funcționale clinice, de tipul probei cu roșu de Congo pentru cercetarea integrității acestui sistem, se bazează pe absorbirea colorantului injectat în sânge și determinarea cantității rămase în sânge după producerea acestui blocaj temporar. Deși este un coloid cu un grad mare de dispersie, care, după majoritatea autorilor, nu se menține mult timp în celulă și deci nu o poate bloca, roșul de Congo realizează totuși un blocaj temporar al sistemului reticulo-histiocitar. Aceasta se explică, după Nicolaev și Tihomirov, prin faptul că gradul de saturație al celulelor reticulo-endoteliale este direct proporțional cu gradul de dispersie al coloizilor. S. S. Sacanian arată deasemenea posibilitatea blocării sistemului reticulo-histiocitar cu roșu de Congo.

Am căutat să redăm în acest capitol date asupra proprietății fundamentale care a justificat gruparea tuturor celulelor reticulare, endote-

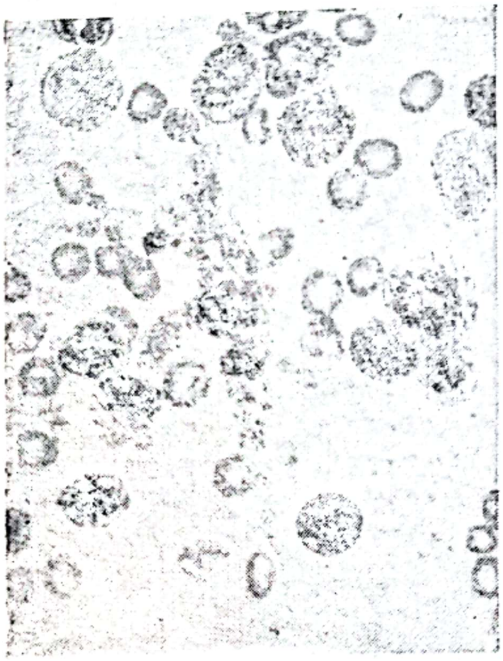


Fig. 2. Bolnavul V. N. Măduvă sternală. Col. Romanovschi-Giemsa. Anemie megaloblastică. Hiperfuncţie a celulelor reticulare şi endoteliale ale sinurilor, cu prezenţa de pigment hematic abundent, eritrocite pe cale de desintegrare şi resturi nucleare.

liale şi histiocitare într'un sistem comun. Trebue să accentuăm că proprietăţile demonstrate experimental, prin introducerea unor substanţe străine, în condiţii nu totdeauna perfect fiziologice (din cauza cantităţilor mari introduse sau a toxicităţii substanţelor), corespund funcţiei fiziologice a sistemului reticulo-histiocitar al organismului normal, funcţie pe care o constatăm mult mărită în unele stări patologice.

In organismul normal, observaţiile histologice arată o serie de aspecte ale fagocitozei în sistemul reticulo-histiocitar, Astfel, macrofagele splinei înglobează şi distrug în special eritrocitele; această macrofagie constitue primul fenomen din metabolismul fierului şi al pigmenţilor biliari. Celula reticulo-endotelială, celula Kupffer, înglobează hemoglobina eliberată în sânge din eritrocitele distruse, precum şi alte substanţe, în special lipoizi. Experimental, acad. N. N. Anicicov a reprodus (în 1912) fenomenele care duc la ateroscleroză, arătând rolul activ de înglovbare a colesterolului de către celulele reticulo-endoteliale în producerea acestei leziuni.

Deasemenea, în mod obişnuit găsim în celulele reticulare ale ganglionilor hilului pulmonar pulberi inerte de cărbune, de silicaţi, metale, etc.

Amintim aci că şi unele celule de origină epitelială pot manifesta în mod normal sau patologic proprietăţi fagocitare. Autorii polonezi Tempka, Aleksandrowicz şi Till au descris diferite aspecte funcţionale fagocitare la celulele tiroidiene în activitate, care lipsesc la celula în repaus: granulaţii, pigmenţi, eritrocite. Celula tiroidiană prezintă uneori o remarcabilă eritrofagocitoză. S'a descris deasemenea eritrofagocitoza de către celula parenchimatoasă hepatică, prin excitaţii funcţionale, în sindrome cu hemoliză accentuată (Nichiforov).

In diferite sindrome patologice fagocitoza este mult mai activă, observându-se chiar înglobarea de particule mergând până la paraziţi şi celule întregi. Aceste fenomene se observă cel mai bine în anemiile de tip hemolitic sau în cele în care există şi o distrugere pronunţată a eritrocitelor, întâlnindu-se numeroase aspecte de hemocatereză (ca în microfotografiile 3 şi 4).

Un proces hemolitic tipic se întâlneşte, asociat cu megaloblastoza, în anemia de tip Biermer. In această boală „este caracteristică hemosideroza organelor, cu depunerea hemosiderinei în ficat, splină, măduvă, ganglioni limfatici, rinichi" (Abricosov).

In aceste organe, în afara fagocitozei produselor de desintegrare ale hemoglobinei, în urma hemolizei, se întâlneşte deseori un tablou de eritrofagie în celulele reticulo-endoteliale, şi chiar de înglobare a celulelor

Scanned with OKEN Scanner

parenchimatoase. In aceste cazuri găsim deci, ca de obicei, hemocatereza asociată cu hemoliza. Microfotografia nr. 2 redă un aspect de celulă reticulară macrofagă, în hiperactivitate, într'un caz de anemie accentuată de tip megaloblastic.

Tipul de sindrom hemocateretic este anemia cu celule falciforme în care celulele Kupffer sunt supraîncărcate cu drepanocite.

In unele parazitoze, cum este kala-azar, se formează celule macrofage mari, care conţin în citoplasmă masse de paraziţi; această funcţie macrofagică este exercitată de celule din amigdale, plăci Peyer, reticulul măduvei, de endoteliile sinurilor limfatice, de celulele Kupffer, etc.

In ganglionii hipertrofiaţi din infecţiile cronice (lues) găsim aspectul funcţiei leucocateretice, de distrugere a granulocitelor şi a limfocitelor.

Dar fagocitoza şi pexia nu se exercită numai asupra unor particule morfologic individualizate, ci şi asupra unor produse biologice, lipoizi sau alţi corpi chimici. Astfel, funcţia de pexie dusă la extrem se întâlneşte în sindromele patologice de tezaurizare: boala lui Gaucher, cu turburarea metabolismului lipidic şi depunerea de kerazină în celulele hiperplaziate reticulo-histiocitare; boala lui Nieman-Pick, cu depunerea de fosfatide; sau boala lui Schüller-Christian, afecţiune cu perturbarea metabolismului lipoidic şi granulomatoză reticulo-histiocitară cu depunere de colesterol. In cadrul aceluiaş mod de acumulare a corpilor chimici citäm lucrările lui Melczer (1950), care — pornind dela admiterea rolului substanţelor chimice cancerigene în producerea cancerului, demonstrat de L. M. Şabad, în 1937 — par să arate fixarea substanţelor cancerigene (circulante în sângele indivizilor în stare precanceroasă) de către sistemul reticulo-histiocitar din anumite regiuni ale organismului, care se află în stare de hiperactivitate (din diferite cauze). Această adevărată „cancerogenopexie" face ca substanţa să se acumu-

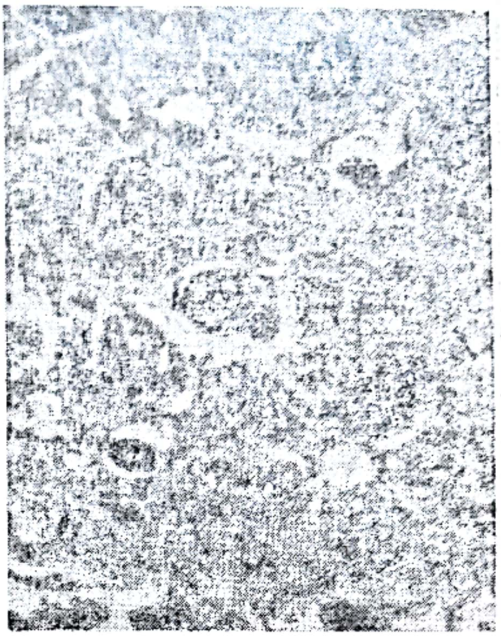


Fig. 3 şi 4. — Şobolan alb. Ficat (secţiune). Col. hem-eoz. Hiperfuncţie a sistemului reticulo-histiocitar. Hipertrofia celulelor Kupffer cu activitate eritrocateretică foarte accentuată. Se constată prezenţa de 8 —13 eritrocite încă intacte, înglobate în citoplasma celulelor, tumefierea şi desprinderea parţială a celulelor Kupffer din peretele capilarului hepatic. In fig. 4 se observă alterarea nucleului, comprimat de eritrocitele fagocitate.

Fig. 5. Boln. S. I. Punctat splenic. Col. Rom.-Giemsa. Boala lui Rustiţchi. Macrofagie exercitată de o celulă reticulo-histiocitară asupra unei alte celule, deasemenea din sistemul reticulo-histiocitar, în stare patologică (plasmocit fagocitat în întregime de către o celulă reticulo-histiocitară splenică în funcţie macrofagică). In citoplasmă se observă şi prezenţa de granulaţii (de pigment, etc.), expresia funcţiei coloidopexice.

leze într'o anumită regiune, exercitându-şi acolo acţiunea cancerigenă.

In opoziţie cu aceste sindrome de hiperfuncţie, unii autori au descris o incapacitate a celulelor reticulo-histiocitare de a fixa substanţele pe care le înglobează în mod normal. Astfel, în boala lui Marchiafava, eliminarea masivă a fierului s'a pus pe seama unei astfel de incapacităţi, realizând un adevărat „diabet feric".

Schiţând aceste câteva stări patologice în care se evidenţiază proprietăţile fundamentale ale sistemului reticulo-histiocitar, s'a urmărit să se accentueze asupra rolului important pentru organism al acestor proprietăţi.

FUNCŢIA FIBRILOFORMATOARE

O funcţie a sistemului reticulo-histiocitar, al cărei studiu pune probleme interesante în privinţa relaţiilor acestui sistem cu ţesutul conjunctiv, este funcţia denumită „fibriloformatoare", funcţie plastică, cu rol în repararea leziunilor.

Se atribue sistemului reticulo-histiocitar funcţia de a produce reticulina şi colagenul ţesutului conjunctiv. Substanţa precolagenă, reticulina, care este pusă în evidenţă prin impregnaţii argentice, formează o reţea fină în toate organele, dar mai ales în cele hematopoietice. S'a constatat experimental producerea de reticulină de către celulele reticulare. Reticulina poate lua naştere nu numai intracelular, ci şi în afara celulei, prin influenţa indirectă a acestor celule. Experienţele făcute de Maximov au demonstrat faptul că reticulina poate lua naştere în culturi in vitro în prezenţa celulelor, dar în afara lor.

Observaţiile histopatologice ale lui Maximov, Ciaşin, Malâşev, Moiseev, au arătat că trecerea reţelei argentafine reticulinice în reţea de colagen — evoluţia întâlnită în cirozele hepatice — însoţeşte transformarea celulelor reticulo-endoteliale Kupffer în elemente histiocitare şi fibroblastice. Este interesant faptul că în afecţiunile hiperplazice sau neoplazice ale sistemului reticulo-histiocitar formarea de fibrile se opreşte aproape exclusiv în stadiul de fibre reticulinice, poate din cauza rapidei creşteri celulare (Lanza).

Pentru a preciza rolul celulelor în formarea fibrelor reticulinice şi colagene, vom arăta — din lucrările lui O. B. Lepeşinscaia asupra rolului în organism a substanţei vii necelulare — ipotezele care s'au emis asupra modului de formare a acestor fibre. Gaas şi Najeotte au demonstrat rolul fibrinei ca substanţă din care se formează colagenul în repararea plăgilor. Gaas admite şi posibilitatea „regenerării" noilor fibre din sub-

stanța fibrelor vechi disolvate, sub influența reacțiilor inflamatorii. Rumianțev și Sunțova, studiind vindecarea plăgilor cutanate experimentale la axolotl și șoareci, conchid că fibrele colagene se pot forma prin regenerare din fibrele colagene preexistente în acea regiune. Aceste fibre vechi acționează drept catalizator, ușurând structurarea fibrelor noi din mediul înconjurător. Fibrele noi se pot forma însă și fără legătură cu fibrele vechi, dar numai în prezența celulelor. Astfel, la axolotl apar întâi fibre de reticulină argentafine, și apoi fibre colagene.

P. O. Snesarev interpretează formarea fibrei ca un stadiu de evoluție al sistemului coloidal către formarea structurilor fibroase sub influența mediului ambiant, inclusiv a celulelor din apropiere.

O. B. Lepeșinscaia, complectând ipoteza lui Snesarev, recunoaște două moduri de formare a fibrelor colagene dintr'o rană în curs de cicatrizare : formarea din fibrina sângelui și origina celulară. In primul mod de formare a colagenului, fibrina sângelui extravazat trece din stare de sol în stare de gel, apoi în starea de reticulină, după care se transformă în colagen prin deshidratare. In această transformare exercită probabil o influență nu numai fibroblaștii, ci și alte celule din sângele extravazat.

Origina celulară a fost deasemenea demonstrată de autoare în observații succesive, în cursul vindecării plăgilor. Schematic, procesul se petrece în felul următor : histiocitele fagocitează masiv eritrocitele din extravazatul sanguin, modificându-și forma, hipertrofiindu-se, nucleul fiind împins la periferie și deformat. După digerarea eritrocitelor, rămân în histiocit resturi granulare fine. Unele histiocite se distrug, granulațiile lor constituind material nutritiv pentru alte celule. Alte histiocite își modifică însă forma, devin alungite, prezintă prelungiri care unesc uneori celulele între ele ; aceste celule capătă caractere de fibrocit, dar pot fi recunoscute prin faptul că mai conțin încă resturi fagocitate sau chiar eritrocite întregi.

Intrucât se pot urmări toate fazele intermediare între histiocit și fibrocit cu fibre lungi, „geneza fibrocitelor și a fibrelor colagene din histiocit este neîndoielnică" (O. B. Lepeșinscaia).

După cum am arătat mai sus, la procesul de formare a fibrelor participă și alte celule. Limfocitele care se formează pe locul plăgii din substanța vie necelulară — proces demonstrat în lucrările savantei O. B. Lepeșinscaia — se transformă la rândul lor în celule care participă la formarea fibrelor țesutului conjunctiv. S'a stabilit prin cercetări histochimice că în elaborarea substanței fundamentale interfibrilare a conjunctivului, precum și a precolagenului, un rol important revine și mastocitului.

FUNCȚIA DE FORMARE A UNOR PROTEINE SERICE ȘI A ANTICORPILOR

Aceste funcții și contribuția sistemului reticulo-histiocitar la procesele de apărare a organismului au constituit obiectul a numeroase cercetări. Intrucât cercetările din ultimii ani atribue producerea anticorpilor celulari sistemului reticulo-histiocitar și în special plasmocitului, iar pe de altă parte fiindcă se cunosc astăzi legăturile existente între fracțiunea globulinică a proteinelor serice și imunitate, discuția asupra

Scanned with OKEN Scanner

rolului în imunitate al acestui sistem se leagă de funcția sa de elaborare a proteinelor.

Amintim că proteinele plasmei se împart în două grupuri, serumalbumine și serumglobuline, separabile prin procedee chimice de precipitare. Fiecare grup poate fi supus la rândul său precipitărilor fracționate (metode chimice) sau poate fi diferențiat în mai multe subgrupe prin metodele ultracentrifugării sau prin electroforeză; se obțin astfel subgrupe deosebite prin gradul de precipitabilitate la un anumit pH sau prin viteza de migrare în câmpul electric.

Schematizăm în cele ce urmează subgrupele de proteine:

— Grupul albuminelor, care cuprinde proteinele cu molecula cea mai mică, precipită prin saturarea cu sulfat de amoniu 50—100%; cuprinde 4 sau 5 fracțiuni.

— Grupul globulinelor, care cuprinde proteinele cu molecula cea mai mare, precipită prin semisaturare cu sulfat de amoniu. Acest grup cuprinde în primul rând fibrinogenul, care migrează în câmpul electric la electroforeză între globulinele β și γ, și care cuprinde la rândul său trei fracțiuni diferite, două bazice și una acidă. În al doilea rând, în grupul globulinelor sunt cuprinse euglobulinele insolubile în apă, și pseudoglobulinele solubile în apă. După modul de migrare în câmpul electric se descriu 3 fracțiuni globulinice diferite (α, β și γ-Tiselius), distingându-se și subfracțiuni, două în grupul α, trei în β și două în γ.

Din cele 70—80 g°/₀₀ de proteine sanguine, 40%₀ sunt albumine, 28%₀ globuline și 1—4%₀ fibrinogen (Palladin).

In mod patologic, numărul fracțiunilor, în special ale globulinelor, crește foarte mult prin modificarea compoziției lor și prin combinarea cu lipide, cu glucide și cu alte albumine; modificările patologice ale proteinelor serice nu sunt deci numai cantitative, ci și calitative, îndreptățind termenul de „disproteinemie".

In legătură cu cele ce ne interesează în special aci, menționăm că γ — globulinele prezintă o mare capacitate de a adsorbi fizic anumiți corpi chimici (Polonowsky și Jayle). Acest fapt le face apte de a fi vectorul imunizinelor, al anticorpilor.

Concepția asupra sistemului reticulo-histiocitar ca producător de globuline, concepție extinsă apoi și asupra altor proteine, are la origină observațiile biochimice făcute în hiperplaziile patologice ale acestui sistem, și în special în boala lui Rustițchi, mielomul multiplu. Prezența în urina bolnavilor cu mielom plasmocitar a unei albumine de un tip special, albumoza termosolubilă Bence-Jones în 75—80% din cazuri, a atras atenția cercetătorilor asupra devierii metabolismului proteic. Albumoza se găsește în urină și în unele cazuri de leucemie cu plasmocite.

Sindromul sanguin constă în aceste cazuri în hiperglobulinemie, care atrage, numai în unele cazuri, și o hiperproteinemie. Atunci când lipsește hiperglobulinemia (40—50% din cazuri), găsim totdeauna alte modificări ale proteinelor.

Pentru a preciza origina proteinelor serice, a anticorpilor, și legătura lor cu plasmocitul și cu alte elemente ale sistemului reticulo-histiocitar, s'au întreprins numeroase cercetări clinice și experimentale.

Astfel, Bing și Plum, într'o primă serie de cercetări clinice, dozează proteinele și studiază sângele și măduva la bolnavi cu hemopatii diverse (leucopenii, leucemii limfoide, etc.) fără rezultate concordante; într'o a doua serie de cercetări, în 132 de cazuri cu hiperglobulinemie (pneumonii, infecții acute, reumatism, tuberculoză, sifilis, boala Besnier-Boeck-Schaumann, leucemii, mielom, agranulocitoze), singurul punct comun găsit a fost o creștere a plasmocitelor și a celulelor reticulo-endo-

Scanned with OKEN Scanner

teliale în măduvă și în afara măduvei. S'a arătat deasemenea în rubeolă coexistența unei hiperglobulinemii cu creșterea plasmocitozei medulare și periferice.

Pe de altă parte, însă, se văd relativ numeroase cazuri de boală Rustițchi fără hiperglobulinemie.

In anemiile aplastice, în care parenchimul hematopoietic este înlocuit cu o reacție fibro-mastocito-plasmocitară, se găsește adesea hiperproteinemie (până la 10%), cu hiperglobulinemie.

Cercetările experimentale stabilesc o legătură între hiperglobulinemie și plasmocitoză, pe de o parte, și între hiperglobulinemie și creșterea titrului anticorpilor, pe de alta. Injectând în repetate rânduri intravenos, la iepuri, o suspensie de pneumococi omoriți, Bjorneboe și Gormsen constată, după o lună, o creștere cu 25—80% a proteinelor serice, și cu 200% a globulinelor. Cercetând anticorpii serici cu o metodă cantitativă, se dovedește că hiperproteinemia corespunde creșterii anticorpilor. La acești iepuri se constată și o proliferare plasmocitară difuză în pulpa splenică, în spațiile porte și pericapilare hepatice, în rinichi, suprarenală și alte viscere. Plasmocitoza nu pare a fi o reacție inflamatorie, decât eventual în jurul capilarelor pulmonare trombozate în urma prezenței în circulație a corpilor microbieni. Globulinemia cea mai scăzută s'a constatat la animalele cu plasmocitoza cea mai slabă.

Alte experiențe dau rezultate similare; plasmocitoza cea mai mare se găsește în grosimea hilurilor renale, unde plasmocitele se găsesc în proporție de 90% din celulele de infiltrație, restul fiind limfocite. Din această regiune se prepară, prin înghețare în aer lichid și zdrobire, un extract care este mai bogat în substanțele azotate specifice anticorpilor decât orice alt extract organic. In alte experiențe (citate de T. Vasiliu), injectând extract de inimă — antigenul utilizat în reacția Wassermann — și ser de porc, se produce deasemenea o puternică reacție plasmocitară în ficat, splină, în jurul vaselor, concomitent cu apariția unei reacții Wassermann pozitive în sângele animalului.

Au fost emise și păreri care, admițând sistemul reticulo-histiocitar ca loc de producere al anticorpilor, neagă plasmocitului posibilitatea producerii globulinelor. Astfel, Dubois-Ferrière recunoaște plasmocitului numai o funcție de resorbție a proteinelor și a globulinelor, și eventual funcția de transport pentru γ — globuline, suport al anticorpilor. Aceste păreri se sprijină pe observarea unor plasmocitoame medulare, fără hiperglobulinemie, de reacții plasmocitare fără hiperglobulinemie în multe cazuri de hepatită, rubeolă, etc., precum și pe faptul că cifra prea mică a plasmocitelor medulare la individul normal (0,2—2%) nu ar putea fi responsabilă de menținerea nivelului fiziologic al globulinemiei. Un alt argument ar reieși din ipoteza lui Wuhrmann și Wunderly, care spune că formarea globulinei s'ar face în dauna serumalbuminei, fie că organismul utilizează același material pentru sinteza globulinei și a albuminei, fie că albumina este chiar sustrasă din sânge pentru a da materialul necesar formării globulinelor; concluzia care reiese din această ipoteză pentru autorii care nu recunosc globulinogeneza plasmocitară este că același organ—ficatul—ar produce atât globulinele, cât și albuminele serice.

In urma cercetărilor clinice și experimentale, majoritatea autorilor atribue totuși sistemului reticulo-histiocitar un rol important în producerea globulinelor.

Scanned with OKEN Scanner

„Un mare număr de fapte arată că sinteza albuminelor se produce în esență în ficat. Există date care dovedesc participarea ficatului în procesul de sinteză a α — globulinelor. Alte globuline (β și în special γ — globulinele) sunt sintetizate în endoteliul sistemului reticulo-histiocitar intra — și extrahepatic, în celulele plasmatice ale măduvei oaselor și în monocite" — scriu cercetătorii sovietici I. A. Oivin, M. I. Basoc și V. I. Oivin.

Au apărut în această problemă și teorii exagerate care caută să localizeze strict, în anumite teritorii și în anumite celule, o proprietate generală a țesuturilor sau cel puțin a sistemului reticulo-histiocitar; astfel, Moeschlin atribue globulinogeneza numai plasmocitelor din măduvă, nu și celor din ganglioni sau din alte țesuturi, deoarece s'au descris plasmocitoame extramedulare fără hiperglobulinemie. Această ipoteză, pornită dela recunoașterea unei specificități celulare duse la extrem, este combătută și de observații clinice, întâlnindu-se plasmocitoame extramedulare, ganglionare, cu hiperproteinemie masivă, care în unele cazuri au precedat cu câțiva ani infiltrarea plasmocitară a măduvei hematogene.

Atât Magnus Levy, cât și Heilmeyer admit că substanțele albuminoide ale serului sunt produse de celulele măduvei oaselor. După Heilmeyer, în afară de măduvă, și ficatul și splina ar fi interesate în procesul de formare a albuminelor serice. Alți autori consideră că albuminele și fibrinogenul se produc la nivelul ficatului, iar globulinele se produc în întregul sistem reticulo-histiocitar.

Ca sursă a globulinelor a fost considerat, în afara plasmocitului, și monocitul din sângele circulant; deasemenea limfocitul, rolul acestuia din urmă fiind discutat în special în legătură cu producerea anticorpilor. Unii cercetători au emis ipoteza că, după transformarea de către sistemul reticulo-histiocitar a antigenelor, materialul necesar formării anticorpilor este cedat limfocitelor; eliberarea globulinelor, anticorpi elaborați de către limfocit, ar fi condiționată de influența hormorului suprarenal. Această ipoteză, care neagă participarea directă a sistemului reticulo-histiocitar la elaborarea anticorpilor, este combătută de majoritatea cercetătorilor, după cum vom arăta mai departe.

In afară de procesul de globulinogeneză, astăzi se atribue tot mai mult sistemului reticulo-histiocitar și geneza altor proteine serice, și în special a fibrinogenului. Noțiunea clasică a fibrinopoiezei hepatice este astăzi mult discutată. Unii autori cred că sistemul reticulo-histiocitar joacă un rol esențial în producerea fibrinogenului; alții consideră că nu este vorba numai de sistemul reticulo-histiocitar hepatic, ci că intervine și măduva hematogenă. Un argument clinic în favoarea acestei păreri este constatarea unei fibrinopenii accentuate în carcinomatozele generalizate ale sistemului hematopoietic, care interesează în special măduva și splina, la fel ca în leziunile grave hepatice.

Desigur, aceste constatări nu diminuă importanța ficatului în metabolismul proteinelor plasmatice; ficatul îndeplinește funcția de depozitare a acestora și tot el reglează echilibrul dinamic dintre proteina circulantă și cea de rezervă (Caplanschi). Deasemenea, în elaborarea proteinelor, acest organ are și un rol direct, dovedit de Feodorov și Namiatâșeva în experiențe pe câini angiostomizați.

Urmarea practică a rezolvării problemei originii proteinelor serice și în special a globulinelor, în sensul acceptării rolului sistemului reticulo-

histiocitar, este că testele de disproteinemie, considerate obișnuit ca fiind teste de insuficiență hepatică, redau în realitate atât starea parenchimului hepatic, cât și modificările întregului sistem reticulo-histiocitar.

Tareev arată că ceeace se numește de obicei în clinică insuficiență hepatică este în realitate un complex de simptome datorit participării și a altor organe, țesuturi și aparate, pe lângă ficat. După Tareev, numai semnele legate de procesul coagulării pot fi interpretate ca simptome sigure ale suferinței hepatice, deoarece, în producerea protrombinei, ficatul singur are un rol.

Testele de disproteinemie și dozarea subgrupelor globulinelor serice au constituit chiar, în mâinile unor autori, un mijloc de explorare funcțională a sistemului reticulo-histiocitar.

In afară de producerea de proteină, unii autori atribue sistemului reticulo-histiocitar și o acțiune de echilibrare a raportului serine-globuline, permițând astfel mediului sanguin păstrarea echilibrului ionic (Pittaluga).

De problema producerii globulinelor se leagă problema producerii anticorpilor.

Discutând însă aci problema anticorpilor, a apărării umorale și tisulare, precum și a imunității locale, este necesar ca această problemă să fie situată dela început în raport just cu procesele biologice ale organismului, considerat ca un tot unitar.

Lucrările lui Mecinicov, care a introdus noțiunea imunității tisulare, și îndeosebi lucrările cercetătorilor sovietici moderni în acest domeniu (Metalnicov, Zdrodovschi, Ponomarev), au demonstrat pe deplin că imunitatea față de un agent infecțios constitue un reflex de adaptare a organismului față de un factor din mediul înconjurător, adaptare care trebue considerată ca o acțiune a organismului privit ca un tot, realizată prin procese la care participă „toate sistemele fiziologice și în special acele țesuturi a căror activitate a progresat cel mai mult în procesul evoluției biologice — sistemul nervos central și scoarța cerebrală" (Maier, Deleanu). In acest fel s'a dat o lovitură hotărîtoare teoriilor ereditare și celor serologice privind imunitatea.

In această lumină, descrierea producerii de anticorpi de către diferite celule are numai scopul de a clarifica proprietățile fiziologice ale sistemului reticulo-histiocitar, urmând a integra aceste prime noțiuni în cadrul concepției generale a factorilor care determină și reglează activitatea acestui sistem.

Teoriile care atribue exclusiv limfocitului posibilitatea producerii anticorpilor și a globulinelor, pe care le-ar elibera printr'o simplă disolvare a corpului celular sub influența hormonului corticosuprarenal (Harris, Dogherty), nu au reușit să înlocuiască concepția desvoltată în urma studiilor lui Mecinicov asupra apărării celulare și imunității locale, care atribue țesuturilor din întreg organismul și în special sistemului reticulo-histiocitar un rol de seamă în imunitate. Această concepție a rolului sistemului reticulo-histiocitar în producerea anticorpilor este și astăzi îndeobște admisă. S'au arătat mai sus unele experiențe care dovedesc legătura dintre hiperplazia reticulo-histiocitară (manifestată în special prin plasmocitoză), hiperglobulinemie și creșterea mare a titrului anticorpilor.

Intr'o altă serie de experiențe se utilizează metoda excluderii funcționale a sistemului reticulo-histiocitar, prin blocare cu diferite substanțe

(cărbune, săruri metalice), sau chiar a excluderii anatomice a unei părți importante a acestui sistem, prin splenectomie. In multe din aceste experiențe s'a constatat scăderea importantă a titrului anticorpilor serici.

In experiențele de blocaj, desigur că nu se poate vorbi de eliminarea funcțională complectă a sistemului reticulo-histiocitar, totuși, această blocare temporară și incomplectă este suficientă pentru demonstrarea rolului acestuia. Intr'un număr de experiențe s'a arătat că unele fenomene patologice care nu se produc la animalul normal se produc după blocajul sistemului reticulo-histiocitar, ușurate de scăderea imunității animalului. Astfel, șobolanii, care sunt de obicei refractari infecției cu *Bartonella*. sunt sensibili la acțiunea acestui agent patogen după splenectomie. Deasemenea, găinile la care sistemul reticulo-histiocitar este blocat cu tuș nu mai prezintă imunitatea obișnuită față de antrax. Cu toate aceste probe biblogice, alte lucrări de titrare a anticorpilor, a hemolizinelor, precipitinelor, aglutininelor, au arătat că blocajul sau splenectomia nu împiedică total producerea acestor anticorpi.

★

Un punct particular asupra căruia este locul să se insiste aici este producerea de către sistemul reticulo-histiocitar, și în special de către splină, a unor anticorpuri care acționează împotriva unor elemente celulare ale aceluiaș organism și care au un rol important în producerea sindromelor de tipul anemiilor hemolitice.

S. A. Mihailov, la bolnavi cu leziuni grave ale splinei și ficatului, de tip cirotic, a pus în evidență anticorpi care acționează împotriva elementelor celulare ale propriului organism, identici cu cei care se formează în organismul animal pentru o serie de antigene străine. Acești anticorpi sunt de tipul aglutininelor. In sângele bolnavilor, Mihailov găsește de obicei anemie, leucopenie și monocitoză.

Anticorpii cu rolul cel mai important în patogenia unui mare grup de anemii sunt hemolizinele, în a căror elaborare splina are rolul principal. In anemiile hemolitice cu hemoglobinurie, de tip Marchiafava-Micheli, s'au descris hemolizine produse de către sistemul reticulo-histiocitar, a cărui proliferare patologică a fost constatată în măduvă, ficat și splină. Anemiile hemolitice tind a fi astăzi explicate prin hipersplenia cu producere exagerată de hemolizine, în cadrul unei reticuloze; chiar în anemia și icterul hemolitic „congenital", concepțiile recente arată că diminuarea rezistenței osmotice a eritrocitelor, precum și microsferocitoza nu sunt proprietăți congenital fixate ale globului roșu, ci sunt expresia unui mecanism patogenic în care și splina are un anumit rol. Punerea în evidență a unor hemolizine în anemiile considerate congenitale, în unele cazuri cel puțin, și în special în perioadele de deglobulizare, pledează pentru reconsiderarea pe această bază a problemei anemiilor hemolitice congenitale. Proba terapeutică a splenectomiei în anemiile hemolitice, chiar a celor cu etiologie necunoscută, cum este anemia hemolitică descrisă de Lederer și studiată în literatura medicală sovietică de E. O. Freifeld, dovedește prin rezultatele sale bune că splina are un rol important în elaborarea izo — și autolizinelor (V. Brener).

★

Scanned with OKEN Scanner

In sprijinul tezei care afirmă legătura strânsă dintre imunitate și sistemul reticulo-histiocitar, citologia ne oferă unele aspecte morfologice, legate probabil de procesele de imunitate (în afară de funcția fagocitară bine cunoscută a elementelor figurate ale sângelui). S'au descris astfel în plasmocit unele incluzii cristaloide (Leitner), sub forma unor bastonașe fine oarecum asemănătoare corpilor Auer, pe care Rohr le consideră drept cristale de globuline. Am observat astfel de cristale într'o celulă reticulară de tip plasmatic, în măduva sternală a unui bolnav cu neoplasm gastric și anemie accentuată, care prezenta o reacție proliferativă reticulo-plasmocitară în măduva sternală. Astfel de reacții s'au descris de către numeroși autori în neoplazii diverse. Tot în măduvă am găsit, într'o celulă mare reticulară de tip plasmatic, câteva formațiuni cristaloide, sub forma unor ace fine, colorabile în violet-palid cu coloratia Romanovschi-Giemsa (fig. 6). Credem că este vorba de una dintre rarele celule descrise de Rohr care conțin cristale interpretate ca fiind globuline.

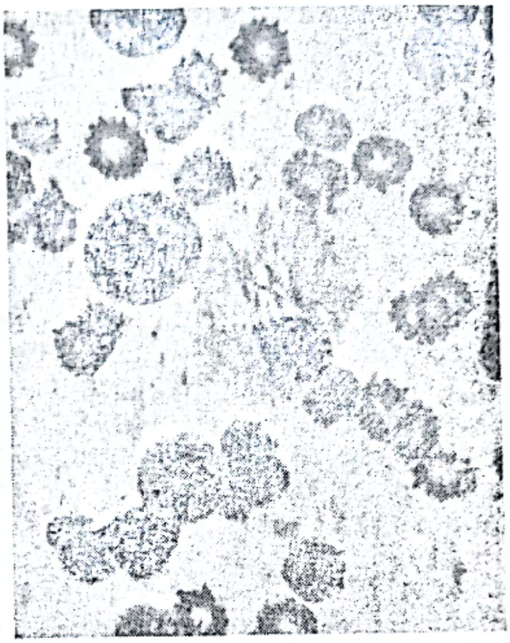


Fig. 6. Bolnavul B. E. Măduvă sternală. Col. Rom.-Giemsa. Neoplasm gastric cu hiperplazie reticulo-histiocitară în măduva sternală. Celulă reticulară de tip plasmatic, cu nucleul excentric și arhoplasma mai clară în jurul nucleului. Se observă în protoplasmă formațiuni cristaloide fine, aciculare, colorate în violet cu Rom.-Giemsa. Astfel de aspecte au fost considerate ca expresia morfologică a secreției de globuline de către plasmocit.

Alteori se întâlnesc plasmocite cu zone din protoplasmă colorate în roz. Aceste zone au fost deasemenea interpretate ca expresia funcției secretorii a plasmocitului.

*

In afara secreției de globuline, anticorpi și fibrinogen, în cadrul aceleiași funcții secretorii a sistemului reticulo-histiocitar mai pot fi discutate două probleme.

In primul rând, se atribue unor teritorii ale sistemului reticulo-histiocitar capacitatea de a influența pe cale hormonală, prin produse de secreție încă nedeterminate, alte teritorii ale aceluiaș sistem, specializate în hematopoieză.

Se cunoaște astfel influența puternică pe care o exercită splina asupra granulo-, eritro- și trombopoiezei medulare. In mod normal, dar mai ales în hiperfuncții, splina exercită o acțiune inhibitorie asupra măduvei; această inhibiție se exercită asupra tuturor elementelor medulare, predominând fie asupra seriei granulocitare („neutropenia splenică"), fie asupra seriei roșii (anemiile splenice) sau trombocitare (boala lui Werlhof).

Cercetările în acest domeniu au dus la precizarea noțiunilor de hiposplenism și hipersplenism. M. I. Arinchin a dovedit că hiposplenismul (legat de transformarea splinei într'un țesut scleros, inactiv din punct de vedere funcțional, cum se întâmplă în cirozele splenomegalice din com-

plexul simptomatic al sidromului Banti), este însoțit de eritroblastoză periferică, care corespunde unei hiperplazii eritroblastice medulare. In studii clinice, ca și în hiposplenii produse experimental, V. B. Farber constată deasemenea eritroblastoză periferică.

Noțiunea de hipersplenism cuprinde mai multe procese distincte: pe de o parte accentuarea patologică a funcției hemocateretice normale a sistemului reticulo-histiocitar splenic, însoțită de hiperproducția de hemolizine (am amintit despre acest tip de hipersplenism hemolitic în legătură cu anemiile hemolitice) și, pe de altă parte, acțiunea la distanță asupra măduvei hematogene, acțiune de inhibiție fie a maturației celulare, fie a trecerii elementelor în sângele periferic, care se traduce prin neutropenie, anemie, trombopenie.

In studiul leishmaniozei, a unor cazuri de malarie, etc. s'a constat că, în afară de anemia obișnuită în afecțiunile parazitare, se instalează o leucopenie destul de pronunțată cu o inhibare a funcției aparatului granulocitar; în aceste cazuri se poate vorbi de hipersplenism (M. I. Arinchin). In purpura trombopenică de tip Werlhof, inhibiția splenică se exercită în mod electiv asupra megacariocitelor. Deși măduva este în hiperplazie megacariocitară, aceste elemente suferă o oprire în maturație și în activitatea trombocitogenă. Efectele hiperspleniei au putut fi reproduse experimental prin injectarea de extract splenic în doze mari (Cilipenco, Istamanova).

In aceste cazuri de hipersplenism, splenectomia modifică brusc tabloul sanguin central și periferic, ridicând inhibiția exercitată asupra măduvei. Efectul terapeutic al splenectomiei în boala Werlhof este impresionat, desigur cu condiția ca măduva să fie hiperplaziată și să nu fi ajuns în pericada finală de hipoplazie, când nu mai poate reacționa (B. P. Șvețchi).

Nu este locul să se insiste aci asupra numeroaselor lucrări care demonstrează rolul teritoriului splenic al sistemului reticulo-histiocitar în reglarea activității funcționale a măduvei hematogene, și care pun în legătură aceste funcții cu cele ale hipofizei, ale tiroidei, gonadelor și suprarenalelor. Aceste lucrări, deși privesc problema carecum schematic, unilateral, din punctul de vedere al unei reglări hormonale a funcțiilor organismului, au constituit la timpul lor un pas înainte în înțelegerea hematopoiezei, demonstrând corelațiile dintre diferite teritorii specializate funcțional ale sistemului reticulo-histiocitar.

★

O a doua chestiune în legătură cu funcțiile secretorii ale sistemului reticulo-histiocitar este punerea în evidență, în anumite condiții, a unor substanțe de natură încă neprecizată, unele cu caracter enzimatic, cu rol în apărarea organismului împotriva unor fenomene de șoc, de conflict cu un antigen nemicrobian.

Astfel, pornind dela constatarea unei hiperactivității funcționale care urmează blocajului sistemului reticulo-histiocitar, s'a reușit să se pună în evidență, în serul cailor cărora li s'a făcut acest blocaj cu tuș, prezența unei substanțe cu acțiune „desensibilizantă" în sindromele alergice.

Lucrări recente arată o rezistență mai mare a cobailor față de histamina introdusă în organism pe cale respiratorie, prin aerosoli, după administrarea pe aceeași cale a unor coloizi electronegativi; dimpotrivă,

după o blocare prelungită şi repetată a sistemului reticulo-histiocitar pulmonar cu aceşti coloizi, animalul devine mai sensibil faţă de histamină, timpul care trece până la producerea şocului histaminic scăzând. Autorul presupune că celulele sistemului reticulo-histiocitar ar produce o histaminază. Această activitate histaminazică este excitată de introducerea de scurtă durată a coloizilor, echivalentă cu o secţionare fiziologică a căilor centripete nervoase, şi inhibată de blocajul prelungit, factor echivalent cu un tonus iritativ al căii centripete, după cum arată concepţia nervistă a reglării funcţiei sistemului reticulo-histiocitar.

Aceste probleme, legate de rolul hotărîtor al sistemului nervos central în influenţarea activităţii secretorii a sistemului reticulo-histiocitar, se vor discuta pe larg într'un capitol următor. Trebue amintit numai aici că stimularea producerii de anticorpi pe cale reflex-condiţionată (Metalnicov) a constituit un argument hotărîtor pentru încadrarea activităţii sistemului reticulo-histiocitar în concepţia pavlovistă a nervismului, valabilă pentru întregul organism.

FUNCŢIILE METABOLICE

Legate de funcţia fagocitară, studiată mai înainte, sunt şi funcţiile sistemului reticulo-histiocitar în legătură cu metabolismul şi procesele fermentative.

In metabolismul hemoglobinei, al pigmenţilor biliari şi al fierului intervin toate proprietăţile descrise în legătură cu fagocitoza: celulele reticulo-endoteliale, macrofagele din splină şi din ficat pot prezenta atât fagocitoza (înglobarea de eritrocite întregi sau de fragmente de critrocite), cât şi coloidopexia faţă de miceliile coloidale ale hemoglobinei puse în libertate. Transformările hemoglobinei în interiorul acestor celule, în special în splină, duc la formarea bilirubinei. In organism, procesele biologice de transformare a hemoglobinei nu duc la formarea de porfirină în cantităţi mari decât în cazuri patologice. In mod normal, produsul final dat de către celula reticulară este bilirubina „indirectă". Această bilirubină extrahepatică, care nu se poate elimina ca atare prin urină, este metabolizată mai departe în ficat, dând bilirubină cu diazo-reacţie directă, care se elimină prin bilă sau, în cazuri patologice, şi prin urină.

Formarea de pigmenţi biliari poate avea loc în toate ţesuturile mezenchimale, prin acţiunea sistemului reticulo-histiocitar. Transformarea hemoglobinei în hematoidină, analoagă bilirubinei, poate avea loc în orice extravazat sanguin, în ţesuturi sau în cavităţile organismului.

In vitro, experienţele făcute au clarificat pe deplin rolul celulelor de tip histiocitar în acest proces. In culturi de histiocite, pe un mediu care conţinea hemoglobină, s'au pus în evidenţă, în citoplasma celulelor, fier şi pigment de tipul bilirubinei. In organism, în celulele Kupffer, poate fi pusă în evidenţă, în anumite momente, prezenţa fie de fier, fie de pigment biliar. Fierul este păstrat provizoriu de celulele reticulo-histiocitare, urmând a fi cedat în procesul de hemoglobinogeneză din cadrul hematopoiezei.

Rolul splinei, ca teritoriu important al sistemului reticulo-histiocitar, în metabolismul fierului, este atât de a înmagazina fierul provenit din desintegrarea hemoglobinei, cât şi de a transforma pentru cerinţele vitale fierul introdus pe cale digestivă în organism. Fierul se află depozitat

în splenocite, fie ca grăunțe feruginoase, hidroxid de fier, rubigină, hemosiderină sau siderină. După splenectomie, s'a constatat că fierul din organism scade; aceasta se petrece nu numai din cauza lipsei acestui rezervor important, ci și din cauza hipersiderozei din fecale care apare, și care redă o eliminare mai rapidă a fierului.

Din fierul depozitat, reticulul splenic produce hemoglobină; funcțiile de depozitare a fierului și de generare a hemoglobinei pot fi însă disociate în mod patologic, cum se întâmplă în sindromul Banti, în leucemia mielogenă, în care rămâne funcțiunea de depozit și lipsește hemoglobinogeneza.

In infecții, depunerea fierului în sistemul reticulo-histiocitar este mult activată. Se cunoaște faptul că în infecțiile localizate, în supurații, se observă o scădere importantă a fierului seric, în legătură cu acumularea fierului în cantități mari în focarele supurate.

In bolile infecțioase se constată deasemenea o blocare a fierului, fapt care constitue o cauză importantă a anemiilor asiderotice, hipocrome, din aceste afecțiuni. Spre diferență însă de fierul de rezervă, care este depozitat în mod fiziologic și care nu este decelabil decât micro chimic, fierul fixat în procesele infecțioase este decelabil prin metode histochimice, care îl pot evidenția morfologic.

Evidențierea morfologică a acestor procese o întâlnim în hiperfuncțiile sistemului reticulo-histiocitar, și anume, în sindromele hemolitice, în care se constată o eritrofagie intensă, cu prezența masivă de bilirubină în celulele endoteliale ale sinusoidelor. Acest pigment, după gradul de transformare, dă sau nu reacția fierului. In boala hemolitică prin izoimunizare a nou născutului, tabloul de hemocatereză, deși foarte intens, este acoperit de tabloul de regenerare eritroblastică masivă. Deși la nou născutul uman eritrofagia în sângele circulant este minimă, procesul fagocitozei este intens în toate organele și trebue considerat, pe lângă procesul hemolizei, ca o cauză a anemiei și a icterului în boala hemolitică a nou născutului. Sindromul hemocateretic a putut fi reprodus experimental la șobolan prin injecția de ser de iepure antiglobular. In aceleași experiențe s'a notat și prezența unui foarte mare număr de monocite în sângele circulant, uneori cu aspecte tipice de eritrofagie. Eritrofagia este masivă în splenocite și celulele reticulare din organe, realizându-se un adevărat blocaj al tuturor celulelor endoteliale ale capilarelor sinusoide prin cristale de bilirubină. Pigmentul depozitat în celule este în parte feruginos, în parte biliar.

Se pare că sistemul reticulo-histiocitar, în special cel hepatic, are un rol și în metabolismul produselor de descompunere ale bilirubinei, cum este urobilina.

Deasemenea în privința metabolismului mineral, notăm că sistemul reticulo-histiocitar are un rol de fixare și pentru calciu, potasiu, arsenic și sulf. In metabolismul calciului intervine în special sectorul vascular; depunerile patologice ale sărurilor de calciu în pereții vasculari confirmă această ipoteză. Sulful se găsește înmagazinat în special în suprarenale și în ficat, și mai ales sub forma de glutation. Sulful depozitat servește probabil la formarea melaninei, sistemul reticulo-histiocitar având astfel și o funcție de pigmentogeneză legată de metabolismul sulfului.

Exemple de fagocitoză intensă se întâlnesc și în malarie. In această boală se constată o hemoliză accentuată și hemocromatoză. Lucrările

lui Sirocogorov, Voino-Iasenețchi, aduc precizări în privința metabolismului viciat al hemoglobinei în această boală : sub acțiunea parazitului, hemoglobina se transformă în hemomelanină, pigment brun, granular, amorf, apropiat de hematină. După desagregarea eritrocitului, pigmentul rămâne liber în plasmă, depozitându-se apoi în întregul sistem reticulo-histiocitar, organele căpătând o culoare cenușie. In cazul unei abundențe mari de pigment, se produce hiperplazia sistemului reticulo-histiocitar și a țesutului conjunctiv, cu evoluția către ciroza organelor.

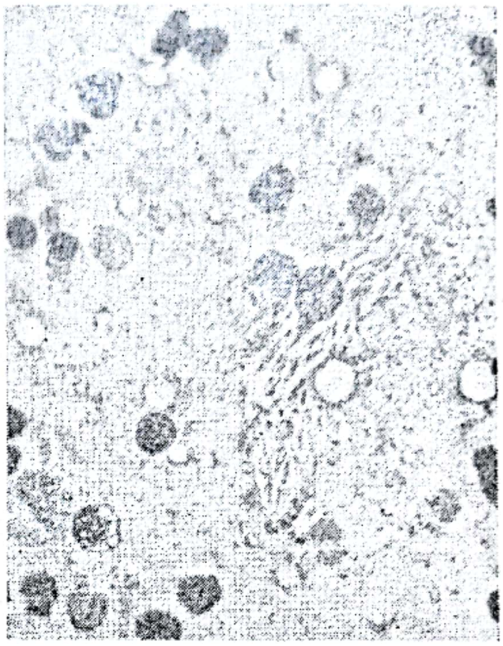


Fig. 7. Bolnavul H. Măduvă sternală. Col. Rom.-Giemsa. Boala lui Gaucher. Celulă alungită de tip reticular cu incluzii cristaloide incolore în citoplasmă. Cristalele de herazină tezaurizate de această celulă se orientează paralel cu axul mare ale celulei.

Deasemenea se recunoaște rolul acestui sistem în procesele de distrugere a leucocitelor și a produselor de desintegrare ale acestora, în metabolismul proteinelor degradate. Este sigur, deși procesul nu este complect clarificat, că metabolismul proteic se petrece în parte în sistemul reticulo-histiocitar. Acest lucru este dovedit, în afara producerii efective de către sistemul reticulo-histiocitar a unor proteine serice, după cum am arătat mai sus, și de prezența în pulpa splenică a produselor finale și intermediare din metabolismul proteic (xantină, creatină, uree).

Rolul sistemului reticulo-histiocitar în metabolismul proteic este demonstrat și de faptul că după splenectomie s'a constatat o activare a schimburilor proteice. In metabolismul proteic viciat care duce la amiloidoză (s'a descris amiloidoza alimentară la ingestia continuă a anumitor proteine) se pare că amiloidul s'ar forma în ficat și splină, depunându-se apoi în jurul elementelor reticulo-histiocitare.

In metabolismul lipoidic, sistemul reticulo-histiocitar îndeplinește funcția de depozit. Din experiențele lui N. Anicicov reiese marea capacitate a sistemului reticulo-histiocitar din splină, precum și a vaselor circulației generale de a reține lipoizii în hipercolesterolemia experimentală.

Unele experiențe dovedesc și producerea de către splină a colesterolului, pornind dela grăsimile alimentare : colesterolul scade la animalele splenectomizate, chiar dacă au o alimentație bogată în grăsimi. Colesterolemia crește însă la animalul splenectomizat, dacă i se face o grefă de splină.

Anumite porțiuni din sistemul reticulo-histiocitar sunt mai strâns legate de metabolismul lipoidic ; endoteliul capilarelor pulmonare joacă un rol important în metabolismul lipoidic, fapt dovedit clinic prin turburările mari ale acestui metabolism în sclerozele pulmonare întinse.

Rolul de depozitare a grăsimilor explică și faptul că vitaminele A și D, care sunt liposolubile, se găsesc în cantitatea cea mai mare în ficat (Pittaluga).

Scanned with OKEN Scanner

Celulele Kupffer din ficat contribue la metabolismul colesterolului, fixându-l şi resorbindu-l. O parte este esterificată şi eliminată prin bilă, iar altă parte este depozitată. In mod patologic, în lipemia diabetică, notăm hiperplazia celulelor Kupffer, cu bogată depunere de lipoizi.

Turburările sistemului reticulo-histiocitar duc şi la alte manifestări patologice în legătură cu metabolismul lipoidic. In interpretarea patogenică a bolilor de tezaurizare, de tip Gaucher (vezi fig. 7), s'a pus problema factorului primordial în felul următor: este vorba de o turburare a metabolismului lipoidic, cu depunerea lipoizilor în sistemul reticulo-histiocitar care se hiperplaziază secundar, sau dimpotrivă, hiperplazia patologică a acestui sistem este factorul iniţial, depunerea de lipoizi fiind secundară? In urma cercetărilor anatomo-clinice şi a unor date recent furnizate de electroforeză, problema pare a fi rezolvată în sensul admiterii reticulozei iniţiale, cu turburarea secundară a metabolismului lipoidic.

Metoda excluderii anatomice sau fiziologice a unei părţi importante din sistemul reticulo-histiocitar prin blocaj sau prin splenectomie a dus la stabilirea rolului acestui sistem şi în metabolismul glucidelor. Experimental s'a provocat, prin aceste metode, hiperglicemie. Fiessinger consideră că sistemul reticulo-histiocitar ar fi locul de producere al unui hormon cu efecte oarecum analoage cu cele ale insulinei.

Se consideră că sistemul reticulo-histiocitar intervine şi în metabolismul sulfului şi calciului.

In afara rolului în metabolism al celulelor fixe, participarea sistemului reticulo-histiocitar la unele procese metabolice fiziologice şi mai ales la metabolismele activate din stări patologice se face în mare parte prin mobilizarea şi acumularea celulelor histiocitare. In cursul unora dintre procesele active de metabolism se constată o acumulare de histiocite în anumite organe: în intestin în timpul digestiei, în uter în timpul gestaţiei, în glanda mamară în timpul lactaţiei. Se consideră că histiocitele iau parte la formarea corpusculilor de colostru.

Deasemenea în unele procese metabolice mai puţin lămurite, în formarea sau depozitarea hormonilor, în special a estrogenelor, se constată hiperplazia şi infiltraţia histiocitară locală. Astfel, unii autori (Mosinger, Novo) găsesc în splina cobailor trataţi cu estrogene, numeroase elemente histiocitare cu incluzii voluminoase de tipul corpilor Kurloff (coloido-histiocite), considerând acest fenomen drept expresia unei reticulo-endotelioze specifice. Alţi autori constată însă prezenţa acestor histiocite cu depunere masivă a unei substanţe de tipul coloidului tiroidian în gestaţia şi alăptarea normală a cobaiului, ceeace combate ipoteza unei reticuloze şi acordă acestui proces o semnificaţie funcţională.

In metabolismul crescut din inflamaţie, din repararea fracturilor, din cursul remanierii calusului, din repararea plăgilor, histiocitele locale au un rol activ. In această problemă, menţionăm că s'a făcut o comparaţie clasică între procesul inflamaţiei şi cel al reparării plăgilor. Intre cele două fenomene nu există însă o identitate: Ghirgolav arată că procesele din cursul vindecării plăgilor conţin principial toate caracteristicile inflamaţiei, dar diferă practic de aceasta prin faptul că, în timpul vindecării plăgii, fenomenele care predomină sunt fenomene de regenerare. O. B. Lepeşinscaia arată rolul histiocitelor în aceste fenomene: histiocitele îşi exercită funcţia macrofagică asupra eritrocitelor extravazate; produsele de desintegrare ale histiocitelor distruse printr'o acu-

Scanned with OKEN Scanner

mulare masivă de detritusuri din plagă sunt nu numai un stimulent puternic pentru regenerare (Lorin-Epstein, Turoviț, Ghirgolav), ci constitue chiar materialul viu din care pot lua naștere noi celule (Lepeșinscaia).

In același cadru al proceselor fermentative și metabolice la care participă elementele sistemului reticulo-histiocitar se integrează funcția probabilă a mastocitului de producere a heparinei, substanță considerată ca agentul fiziologic care împiedică coagularea intravasculară.

Cercetări experimentale au făcut pe unii autori (Holmgren, Willänder) să conchidă că heparina este acumulată în granulațiile histiocitului bazofil din țesuturi. Heparina prezintă o caracteristică importantă, pe care o întâlnim și la mastocit, ca și la bazofilul circulant, aceea de a se colora metacromatic cu albastrul de toluidină, fapt care a dus la concluzia că mastocitul produce heparină.

Metacromazia heparinei este legată de formula sa chimică. Această substanță este un ester polisulfuric al unui zahăr aminat complex, analog celui din formula acizilor mucoitin- și condroitinsulfuric, în care zahărul aminat se găsește în legătură glicozidică cu acidul glicuronic. Se cunoaște faptul că metacromazia în țesuturile animale este legată de prezența esterilor polisulfurați complecși; substanțe metacromatice sunt mucusul, care conține acid mucoitinsulfuric, cartilajul — cu acid condroitinsulfuric, etc.

Bazați pe cercetări de citochimie, alți autori atribue mastocitului mai curând un rol în metabolismul substanței hialine fundamentale a conjunctivului. Aceste ipoteze se bazează atât pe faptul că metacromazia la albastru de toluidină nu este specifică numai substanțelor citate mai sus, ci și acidului hialuronic (desoxiribonucleic), cât și pe datele lui Asboe-Hansen, care consideră substanța hialină a conjunctivului ca fiind de aproape înrudită cu acidul hialuronic. In același sens pledează și cercetările lui Meneghini în urticaria pigmentosa, boală în care se găsește o hiperplazie mastocitară. Acest autor arată că granulațiile sunt formate din glicoproteide de tipul mucinei, ceeace ar pleda pentru rolul mastocitului în elaborarea substanței precolagene a conjunctivului.

In cazuri patologice (supurații prelungite, sifilis, neoplasme) se atribue mastocitului un rol în producerea unei proteine degenerate, amiloidul. Proteina patologică existentă în aceste boli în sângele circulant, în stare de sol, se gelifică în adventiția vaselor și în jurul lor, în special în splină, ficat, rinichi, intestin. Amiloidul conține acid condroitinsulfuric, infiltrat poate din țesuturile din jur (Letterer, Kuczinski), ceeace explică proprietatea de a se colora metacromatic cu violet de metil. Se pare că un rol important în transformarea patologică a globulinei sanguine o are produsul de secreție al mastocitelor, heparina.

Menționăm că în proba funcțională cu roșu de Congo pentru determinarea stării funcționale a sistemului reticulo-histiocitar se constată, în amiloidoză, rapida dispariție a colorantului din sânge, amiloidul absorbind în mod electiv această substanță.

Prin analogie cu bazofilele tisulare s'au atribuit aceleași funcții și granulocitelor bazofile circulante, Ehrstrom propunând chiar pentru ambele tipuri celulare termenul de heparinocite. Această ipoteză nu pare să corespundă realității, fiind combătută în special de unele argumente clinice : în leucemia cu bazofile nu găsim turburări de coagulare. In cazurile studiate recent de noi nu am găsit turburări de coagulare mai accentuate decât în orice alt tip de leucemie, deși bazofilia sanguină atingea 46% din leucocitele circulante (9 000—19 000 pe mm³). Deasemenea, în

Scanned with OKEN Scanner

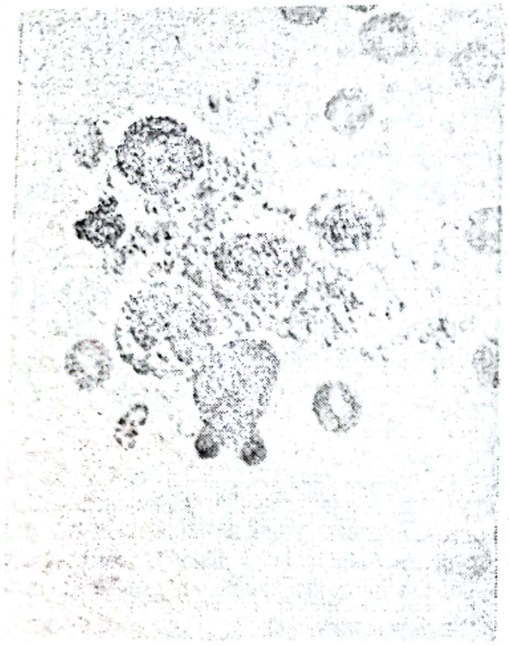


Fig. 8. Bolnavul G. C. Măduvă iliacă. Col. Romanovschi-Giemsa. Anemie aplastică, pancitopenie. Inlocuirea parenchimului hematopoietic cu diferite forme celular reticulo-histiocitare (celulă reticulară în funcţie macrofagică, celulă limfoidă mică, mastocit, plasmocit).

cazurile lui Chevallier şi Marinone, autorii nu constată turburări de coagulare.

Experienţele lui Thoma şi Wiercinski, care tind să demonstreze puterea anticoagulantă a leucocitelor bazofile, nu au fost confirmate de alţi autori.

In sfârşit, menţionăm intervenţia sistemului reticulo-histiocitar splenic în digestie, prin fermenţii pe care îi secretă. Aceşti fermenţi acţionează ca activatori ai pepsinei şi tripsinei, transformând profermenţii respectivi în fermenţi activi.

* * *

Din expunerea de mai sus reiese o serie de proprietăţi ale sistemului reticulo-histiocitar. Desigur că nu ne putem aştepta ca toate celulele sistemului să prezinte toate aceste proprietăţi în acelaş timp. Fiecare tip celular îndeplineşte în mod obişnuit anumite funcţii, unele tipuri celulare fiind chiar expresia morfologică a funcţiei sale (de pildă „macrofagul", denumire care redă o funcţie concretizată într'un aspect morfologic).

In cadrul larg al sistemului reticulo-histiocitar, se constată astfel o specializare funcţională, care în unele cazuri individualizează în mare măsură — din punct de vedere fiziologic — unele celule de altele : este cazul plasmocitului.

Cu toate acestea, celulele care fac parte din sistemul reticulo-histiocitar nu trebue considerate ca având fiecare proprietatea sa specifică, independentă de a celorlalte, şi nici ca fiind lipsite de posibilitatea de a se transforma — cel puţin funcţional, dacă nu şi morfologic — după solicitările la care sunt supuse de către mediu. Maximov arată, de exemplu, că chiar plasmocitele (care sunt elemente diferenţiate şi nu trec de obicei în alte tipuri celulare) ar avea posibilitatea de a se transforma în macrofage, la solicitarea unui proces inflamator. Deasemenea sunt îndeobşte cunoscute transformările funcţionale ale histiocitului în macrofag activ, sau trecerile morfologic identificabile între histiocit sau celulele stelate din ficat pe de o parte şi fibrocit pe de alta (Lepeşinscaia, Ciaşin, Maximov, Malâşev, Moiseev).

Chiar fibrocitul, considerat de obicei ca celulă evoluată, ireversibilă, poate în anumite condiţii să mai evolueze în direcţia histiocitară (N. Ilopin). Asupra acestor modificări funcţionale vom reveni.

In acest spirit, încercările de a schematiza funcţiile caracteristice ale fiecărui tip celular sunt justificate numai dacă se ţine seama de posibilitatea fiecărei celule de a demonstra, în anumite condiţii şi într'un anumit mediu, alte funcţii.

Scanned with OKEN Scanner

Impărţirea schematică a funcţiilor sistemului reticulo-histiocitar corespunde totuşi în mare măsură realităţii. Am văzut că sistemul a fost împărţit din punct de vedere funcţional în două grupuri mari (Ferrata, Heilmeyer), după cum celulele au proprietatea fagocitară („pirolofilă") sau secretorie. Celulele cu funcţie secretorie nu au de obicei activitate fagocitară şi invers. Deasemenea celulele în orientare hematopoietică nu prezintă fagocitoză, după cum celulele grase nu au — în mod obişnuit — funcţii citoplastice. In excitaţii ale hematopoiezei, necesitate de modificări ale mediului intern al organismului, funcţia adipopexică a celulelor grase scade, pe primul plan trecând funcţia hematopoietică (Melnicenco).

Din punct de vedere clinic şi patogenic se simte deasemenea necesitatea împărţirii sistemului reticulo-histiocitar după funcţia predominentă în condiţiile date. M. S. Maslov, arătând că vechea împărţire a cirozelor hepatice (atrofică, hipertrofică, de tip Banti, etc.) nu mai este acceptabilă astăzi, propune termenul de „mezenchimoze", care redă participarea intensă a mezenchimului în general şi a sistemului reticulo-histiocitar în special, cu o serie de subîmpărţiri din care amintim aci mezenchimozele de tip fibrocitar hepatic (ciroza Laënnec, cardiotuberculoasă), mezenchimozele de tip reticulo-endotelial hepatic (cu predominenţa hiperfuncţiei hemolitice şi fagocitare : hepato-splenomegalia hemolitică, boala Gaucher, etc.), mezenchimozele hepato-lienale de tip hematopoietic (în leucoze, unele anemii, trombopenii), etc. Din această clasificare reiese deci criteriul urmărit de M. S. Maslov, şi anume funcţia predominentă în tipul respectiv de mezenchimoză : funcţia fibrilo-formatoare, fagocitară, citoplastică, etc.

Pentru clarificarea noţiunilor în problema complexităţii de funcţii îndeplinite, am căutat a reda, în schema pe care o propunem, funcţiile cele mai caracteristice ale sistemului reticulo-histiocitar, precum şi celulele care le îndeplinesc în mod obişnuit.

Se constată din această prezentare schematică faptul că există o gradaţie în ceeace priveşte intensitatea îndeplinirii funcţiei respective de către diferitele tipuri celulare : fagocitoza este mai slabă într'o celulă endotelială din vasele circulaţiei generale şi mult mai puternică într'un splenocit, celulă Kupffer sau macrofag inflamator; fagocitoza devine funcţia predominantă a adipocitului, care însă îşi poate recăpăta oricând funcţiile hematopoietice caracteristice celulei reticulare din care a provenit (de exemplu în transformarea măduvei galbene în măduvă roşie, în excitaţii ale eritropoiezei). Graniţa fiziologică a fagocitozei este trecută în stările patologice de tipul tezaurismozelor.

Deasemenea, funcţia secretorie este îndeplinită în mai mare măsură de unele celule specializate funcţional (plasmocitele), care însă pot da şi ele naştere macrofagelor, la anumite solicitări intense. Funcţia secretorie a reticulului, dusă la extrem, dă naştere reticulozelor hemolitice, icterigene sau nu, hiperspleniei hemolitice, cu hiperproducţie de hemolizine, anticorpi blocanţi, etc.

Dintre celulele care îndeplinesc în mod obişnuit funcţia hematopoietică, am discutat în altă parte problema hemohistioblastului, care este o celulă reticulară sau histiocitară, precum şi a poliblastului, celulă cu potenţă evolutivă în direcţia hematopoiezei. Potenţa citoplastică a histiocitului poate însă fi dominată oricând de celelalte funcţii, secretorii şi în special fagocitare.

Scanned with OKEN Scanner

Exăgerarea patologică a funcției hematopoietice sau citoplastice duce la proliferările celulare din leucoze, reticulo-endotelioze, reticuloze histiomonocitare, etc.

Insfârșit, funcția fibrilo-formatoare este supusă aceleiași gradații, nu numai cantitative dar și calitative, celula reticulară secretând reticu-

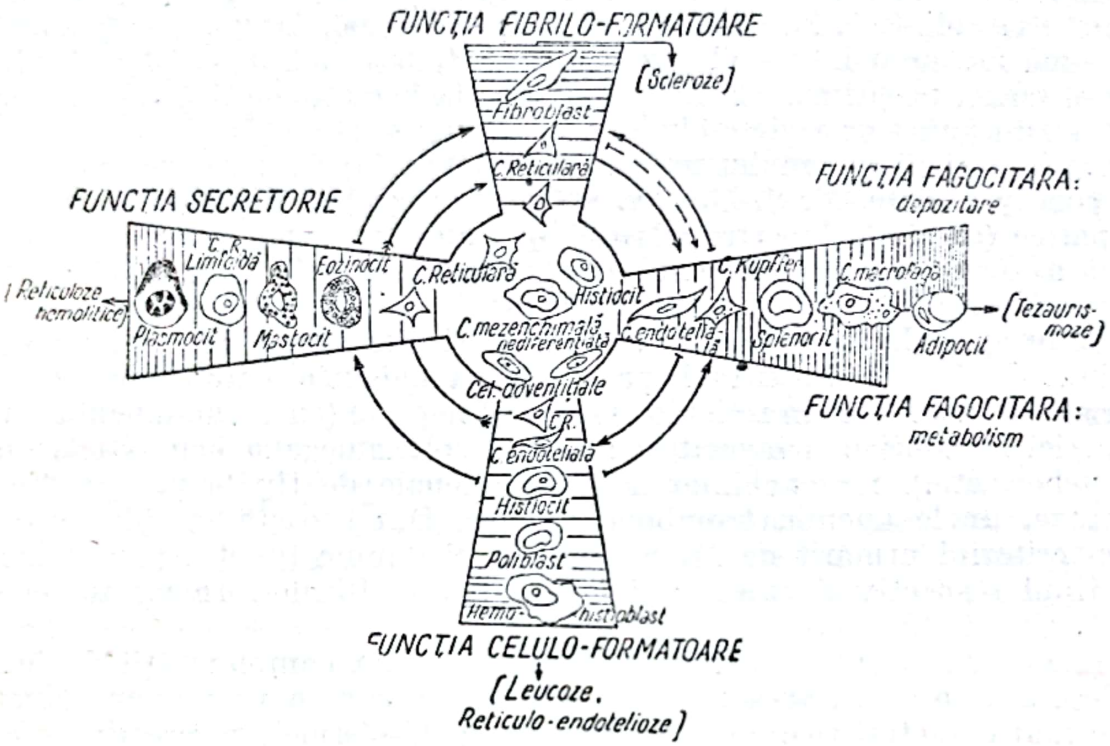


Fig. 9. (Schema). Funcțiile sistemului reticulo-histiocitar.

lina, iar în prezența celulelor fibroblasto-fibrocitare producându-se paraplazia colagenă a reticulinei. Scleroza este fie modalitatea de terminare a proceselor patologice vindecate, fie rezultatul iritațiilor cronice ce se exercită asupra sistemului reticulo-histiocitar.

Desigur că în fenomenele biologice ale organismului, participă, în măsură mai mică sau mai mare, toate funcțiile citate mai sus. Astfel în procesul de apărare a organismului, funcția fagocitară (care asigură „apărarea celulară" a organismului) merge paralel cu funcția secretorie (care realizează „apărarea umorală"); intervine într'un grad mai mic sau mai mare și funcția citoplastică, prin proliferări poliblastice și histiocitare la locul leziunii, precum și funcția fibrilo-formatoare, cu scleroza reticulinică sau colagenă finală.

In schema pe care o propunem, am figurat celulele în ordinea crescândă a intensității îndeplinirii funcțiilor fiziologice obișnuite. Celulele care îndeplinesc de obicei mai multe funcții, cum este celula din reticulul organelor hematopoietice, care are probabil atât funcții secretorii și fibrilo-formatoare cât și fagocitare și hematopoietice, sau cum este histiocitul, au fost trecute în fiecare grup funcțional. Săgețile figurează posibilitatea fiecărui grup celular de a lua funcțiile celorlalte — posibilitate îndeobște recunoscută pentru unele celule sau întrevăzută de unii autori pentru altele (săgeți punctate).

Devierile patologice dela procesele fiziologice au fost menționate în dreptul funcțiilor predominent interesate; în acest mod, procesele patologice care interesează sistemul reticulo-histiocitar apar mai clar nu ca modificări ale vreunei celule sau organ, ci ca modificări fiziologice, impuse de alte modificări din organism sau din afara lui — de metabolism, de mediu, modificări ale aparatului nervos și endocrin de reglare etc.

Mecanismele de reglare, influențele altor aparate și țesuturi și a sistemului nervos nu au fost figurate pe schemă, ele urmând a fi tratate pe larg mai departe.

★

Au fost trecute în revistă, în mod schematic, proprietățile fiziologice principale ale componentelor sistemului reticulo-histiocitar. Majoritatea acestor proprietăți au fost puse în evidență atât pe cale experimentală, cât și prin compararea fenomenului experimental cu datele din patologie.

Pentru a putea aprecia însă funcțiile sistemului reticulo-histiocitar integrate în complexitatea organismului întreg, la omul normal sau în sindrome patologice, datele citologiei experimentale, ale studiului clinic și cercetarea anatomopatologică, nu sunt suficiente. Chiar utilizând studiul morfologic intravital, prin puncții în organele hematopoietice, nu se poate obține o imagine funcțională complectă a sistemului reticulo-histiocitar. Bogomoleț, în lucrările sale asupra „sistemului fiziologic al țesutului conjunctiv", arată că studiul morfologic, făcut izolat, a dus la multe deziluzii.

Aceste considerente evidențiază necesitatea unui studiu dinamic al sistemului reticulo-histiocitar, la individul normal sau bolnav, cu ajutorul unor probe funcționale, aplicabile în clinică în diferitele faze ale unei afecțiuni.

PROBELE FUNCȚIONALE ALE SISTEMULUI RETICULO-HISTIOCITAR

Pornind dela considerentul că, în lupta împotriva agenților patogeni și a unor condiții de mediu, reactivitatea organismului joacă un rol hotărîtor, și că la această reactivitate sistemul reticulo-histiocitar contribue în mare măsură, și ținând seama și de influența celorlalte aparate și sisteme corelate, în special a sistemului nervos, s'au preconizat o serie de mijloace de explorare funcțională a acestui sistem. Aceste mijloace sunt necesare și pentru explicarea unor rezultate terapeutice. Cricevschi, Bogomoleț, Coltâpin, Dobrohotova au arătat importanța determinării valorii sistemului reticulo-histiocitar al fiecărui individ pentru explicarea efectului terapeutic individual în multe metode de tratament (seroterapie, chimioterapie, etc.).

Metodele de explorare a sistemului reticulo-histiocitar la om pornesc dela principii diferite.

Studiul morfologic poate fi făcut direct sau după aplicarea unor tehnici care influențează sistemul reticulo-histiocitar. Citâm în primul rând puncția medulară și punctiile în alte organe hematopoietice (splină, ganglioni, ficat), asupra importanței cărora nu este necesar să insistăm.

„Puncția sternală a dat posibilitatea de a se studia în cursul vieții anumite funcții ale măduvei active, creându-ne o imagine exactă despre funcțiile reticulo-endoteliului sau ale stromei"... scrie M. I. Arinchin. „Grație studiului morfologic al produsului de puncție sternală și al mielogramelor parțiale, noi putem astăzi să știm în mod precis care funcție este modificată mai mult într'un anumit proces patologic și în ce relații se găsește cu funcția altor organe care participă activ la hematopoieză și care compun sistemul reticulo-endotelial, în înțelesul limitat al cuvântului...".

Puncția splenică, ganglionară și hepatică oferă aspecte foarte prețioase pentru studiul patologiei sistemului reticulo-histiocitar. Metoda punctiilor cuplate în organele hematopoietice, utilizată de școala hematologică sovietică, dă informații mult mai precise asupra stării generale a sistemului reticulo-histiocitar, așa cum a dovedit-o și experiența Centrului de Hematologie și Transfuzii.

Mai recent s'a introdus în clinică metoda biopuncturii hepatice (puncție-biopsie), care are o foarte mare importanță, nu numai pentru conducerea tratamentului și urmărirea evoluției afecțiunilor hepatice, ci și pentru studiul modificărilor sistemului reticulo-histiocitar și conjunctiv, pentru elucidarea patogeniei cirozei hepatice.

I. A. Casirschi arată că metoda punctiei sternale a lui Arinchin a jucat un mare rol în progresul altei metode importante, relativ recent desvoltate, aceea a cercetării citologice intravitale a organelor interne și a ganglionilor limfatici, pe calea punctiilor. In clinica lui Casirschi (colaboratorul său M. G. Abramov), în laboratorul lui N. A. Șmeliov și în clinica lui M. I. Arinchin au fost prelucrate citogramele și cito-morfologia neoformațiunilor și a leziunilor de sistem ale aparatului limfatic. Deosebirea principală dintre lucrările sovietice și realizările analoage ale altor autori constă în faptul important că în U.R.S.S. a fost elaborată tehnica punctiei organelor interne și metoda diagnosticului citologic intravital într'o serie de boli ale acestor organe (I. A. Casirschi).

Tot între aspectele morfologice ce redau funcția sistemului reticulo-histiocitar trebue să cităm monocitoza. Monocitele sunt legate, după cum am mai arătat, de sistemul reticulo-histiocitar. Arinchin arată că spre deosebire de plasmocit care se leagă de celulele primitive, slab diferențiate, monocitul este în strânsă legătură cu acest sistem. Monocitoza este considerată astăzi ca redând starea sistemului reticulo-histiocitar (Miasnicov). In hepatita parenchimatoasă de exemplu, monocitoza corespunde mult mai bine gravității și evoluției leziunii sistemului hepato-lienal decât limfocitoza constatată în această boală și care poate depinde de o acțiune limfotropă a virusului. Intr'un studiu pe 65 de bolnavi, Z. N. Stasi a observat concordanța monocitozei periferice cu datele clinice și cu evoluția diferitelor afecțiuni studiate, în 56,6% din cazuri.

Alte metode de studiu morfologic al sistemului reticulo-histiocitar mai apropiate de adevărate „probe funcționale", necesită anumite manevre premergătoare.

In U.R.S.S. se utilizează de aproape 15 ani „proba ventuzei", a lui V. A. Valdman. Această probă dă indicații asupra stării endoteliului vascular în afecțiunile caracterizate prin endovascularită. Probele clinice de tipul Concialovschi-Rumpell-Leede arată numai integritatea capilarelor sau fragilitatea lor, nefiind o probă a stării endoteliului vascular

Scanned with OKEN Scanner

propriu zis. Sfera utilizării probei ventuzei cuprinde toate cazurile de endocardită (septică, reumatismală, lentă), precum și alte afecțiuni care modifică endoteliul capilar, cum este tifosul exantematic.

Principiul metodei : se face formula leucocitară pe lame de sânge periferic, luat din deget sau lobul urechii. Se compară această formulă cu cea făcută pe lame luate din regiuni cu pielea mai subțire (piept, abdomen, partea internă a coapsei), după acțiunea unei ventuze pe acel loc. In cazul unei atingeri a integrității endoteliului se constată o creștere apreciabilă a elementelor sanguine de tip monocitar, monocitoid, histiocitar sau endotelial. Destinderea pielei datorită presiunii negative (care, în cercetările autorului, a și fost dozată manometric) și hiperemia favorizează desprinderea endoteliilor alterate din peretele vasului.

V. A. Valdman semnalează caracteristicile calitative ale acestor celule monocitoide : sunt elemente aglomerate, de dimensiuni variabile, dela 8μ până la de trei ori dimensiunea unui monocit normal. Se văd forme rotunde sau ovale, precum și forme histiocitare cu pseudopode, cu protoplasma vacuolizată uneori și cu incluzii fagocitate.

Proporția maximă a acestor elemente în sânge este atinsă după 20 de minute de acțiune a ventuzei. In endotelioze acute, timpul este de 5—10 minute, iar presiunea la care semnul ventuzei devine pozitiv este mai joasă. Valoarea acestei probe constă în faptul că permite diferențierea mai precisă a unei septicemii fără leziuni endocardice de o endocardită septică, ca și depistarea indivizilor cu focare de infecție care întrețin o stare latentă de endotelioză. Indivizii cu un sistem endotelial în stare de desechilibru fiind predispuși la endocardită, este necesară extirparea profilactică a focarelor de infecție.

Valdman arată că trebue să izolăm ca formă nosologică distinctă, în afară de endocardită, endotelioza, care se poate sau nu asocia cu endocardita.

Aplicând această probă, S. Iagnov, A. Vlad și M. Dumitrescu accentuează asupra faptului că proba se modifică paralel cu evoluția clinică a bolii reumatismale, negativându-se chiar înainte de normalizarea vitezei de sedimentare a eritrocitelor, în urma asanării focarelor de infecție sau după salicilo terapie.

Proba ventuzei pune în evidență, în cazuri patologice, strânsa legătură care există între endoteliul capilar și sistemul reticulo-histiocitar, justificând astfel încadrarea endoteliului capilar în acest sistem, înțeles în sensul mai larg al noțiunii. Faptul că, în afară de creșterea în formula leucocitară a elementelor endoteliale, monocitoide și histiocitare-macrofage, apare și o creștere a monocitelor tipice, este important pentrucă dovedește atât posibilitatea monocitogenezei din endoteliul vascular periferic, cât și faptul că monocitoza exprimă morfologic funcția sistemului reticulo-histiocitar.

Amintim că în studiul endocarditei lente s'a utilizat și o altă manevră, și anume : înainte de recoltarea sângelui, masajul lobului urechii, ceeace provoacă descuamarea celulelor endoteliale lezate. Indicațiile date de această probă sunt similare cu cele ale probei ventuzei.

O probă asemănătoare, imaginată de Kaufmann, constă în examinarea frotiurilor din lichidul obținut prin vezicarea pielei cu cantaridă. Formula normală a lichidului din vezicula astfel provocată este : granulocite neutrofile 85—96%, eozinofile 0—2%, limofocite 0—5%, histiocite 1—10%. Dispariția celulelor monocitoide histiocitare denotă o insuficiență a sistemului reticulo-histiocitar, iar un număr sporit (20%) indică o hiperplazie reticulară.

Dacă probele de mai sus au arătat legătura monocitului și a endoteliului vascular cu sistemul reticulo-histiocitar, alte probe pornesc dela admiterea unei strânse legături între țesutul conjunctiv și sânge, urmărind prin studiul sângelui modificările funcționale ale conjunctivului.

Astfel, I. P. Sehonin propune studiul „indicatorilor hemo-morfologici ai stării funcționale a țesutului conjunctiv". In această probă se

constată că o „încărcare" a țesutului conjunctiv, printr'o injecție cu sulfat de magneziu 40% (2 cm^3) sau o iradiere cu raze Röntgen produce, în cazul unei scăderi a capacității funcționale a conjunctivului, devierea spre stânga a formulei nucleare Arneth. Se cercetează datele hemo-morfologice la 3 și la 24 de ore după încărcare. Dacă la 24 de ore găsim devierea formulei nucleare a neutrofilelor, suntem în fața unei insuficiențe funcționale a țesutului conjunctiv care poate fi de grade diferite. In cazul unei funcții integre, nu găsim modificări semnificative. Modificările care persistă și după 48 de ore arată alterări grave ale capacității funcționale a conjunctivului.

In același cadru al examenului morfologic ca indicator al stării sistemului reticulo-histiocitar, citäm rezolvarea dată de R. Cuppini unei probleme frecvent întâlnite în clinică: diferențierea celulelor reticulo-histiocitare întâlnite în exudate (pleural, peritoneal). Această diferențiere este importantă pentru a ne da seama dacă ne aflăm în fața unei hiperactivități funcționale a histiocitelor subseroase, deci în fața unei participări active a sistemului reticulo-histiocitar la procesul de apărare, sau în fața unei simple descuamări a mezoteliului alterat al seroasei.

Tehnica propusă de autor este foarte simplă și se explică în lumina celor discutate la capitolul proprietăților fagocitare ale sistemului reticulo-histiocitar. La 5 cm lichid seros, se adaugă imediat 1 cm^3 soluție de tuș (1 pic. la 1 cm soluție clorurată izotonică). Se centrifughează după o ședere la termostat la 37° timp de 60—80 de minute, și se fac frotiuri din sediment. Se colorează cu May-Grünwald-Giemsa. Se constată că marea majoritate a celulelor histiocitare conțin granule de tuș fagocitat. Granulopexia este aproape exclusivă pentru histiocite și celulele de tip monocitar. Mezoteliile, limfocitele, plasmocitele și celulele neoplazice nu prezintă fagocitoză. Faptul că aproape toate histiocitele sunt cromofile, în timp ce în măduvă se găsesc în mod normal unele celule reticulo-histiocitare cromofobe, arată că în lichid ajung numai histiocitele care în acel moment prezintă capacitatea maximă de mobilitate și de funcție granulofagică.

Cele spuse mai sus dovedesc și faptul că proprietățile celulelor reticulo-histiocitare se mențin și in vitro, în condiții mai puțin fiziologice.

Studiul fiziologic. O altă serie de probe funcționale ale sistemului reticulo-histiocitar se bazează pe studiul diferitelor *proprietăți fiziologice* normale ale acestui sistem.

Proprietățile secretorii ale sistemului reticulo-histiocitar și funcția sa de producător de proteine serice sunt puse în evidență prin dozarea acestor proteine, prin stabilirea raportului serine/globuline, ca și prin testele de disproteinemie obișnuit utilizate în clinică (r. Gros, Takata-Ara, banda Weltmann, proba cu timol, etc.). După cum s'a mai arătat, aceste probe, considerate de obicei numai ca expresia insuficienței hepatice, reprezintă în mare măsură și expresia funcției sistemului reticulo-histiocitar.

M. Tareev arată că „majoritatea probelor pentru proteine folosite pentru recunoașterea afecțiunilor hepatice se bazează pe excesul în sânge al fracțiunilor nestabile ale globulinelor. Probele cu aur coloidal, cu cefalină, probele cu timol, depind mai curând de activitatea mărită a sistemului reticulo-endotelial sau a țesutului limfatic. Aceste reacții globulinice se observă deseori într'o formă mai netă în infecții prelungite care evoluează cu o splenomegalie pronunțată, dar fără o insuficiență hepatică

netă din punct de vedere clinic, cum ar fi endocardita septică subacută şi leishmanioza viscerală".

După M. Tareev, numai dozarea fibrinogenului şi a protrombinei dă indicaţii exclusiv asupra stării ficatului, întrucât ficatul are un rol predominant în producerea fibrinogenului, iar protrombina este produsă numai de către ficat. Toate celelalte probe funcţionale, considerate ca redând starea ficatului, redau în realitate atât starea ficatului, cât şi a sistemului reticulo-histiocitar din aparatul limfatic şi din alte ţesuturi.

Alţi autori au mers mai departe, accentuând importanţa determinării fracţiunilor proteice pentru studiul funcţional al sistemului reticulo-histiocitar. G. Sandor şi J. Ch. Weill-Fage pornesc dela principiul că modificările fiziologice şi patologice ale acestui sistem se vor reflecta în cantitatea şi calitatea euglobulinelor serice, care sunt strâns legate de imunitate.

Cercetând solubilitatea diferitelor fracţiuni ale euglobulinelor la diferite pH-uri, autorii stabilesc astfel curba normală a euglobulinelor serice umane :

la pH=7,2 precipită 8—16% din euglobulinele totale
la pH=7,0 precipită 15—30% din euglobulinele totale
la pH=6,6 precipită 40—55% din euglobulinele totale
la pH=6,0 precipită 60—80% din euglobulinele totale

Această „fişă reticulo-endotelială", cum o numesc autorii, poate prezenta deci trei cazuri : curbă normală, curbă deplasată către stânga (spre zona de alcalinizare) sau spre dreapta (spre zona de acidificare).

In tipul de alcalinizare, autorii descriu : *a*) tipul infecţios simplu (convalescenţi după febră tifoidă, endocardită lentă, glomerulonefrită evolutivă), tip pe care îl găsesc şi în saturnism sau în anemii cu reacţie plasmocitară medulară ; *b*) tipul cirotic, în care apar euglobuline cu punctul izoelectric alcalin şi dispar cele cu punctul izoelectric acid. Acest din urmă tip apare în cirozele în care se produce hiperplazia ţesutului reticulo-histiocitar şi conjunctiv interstiţial. In alte cazuri, în care probabil că nu se produce hiperplazia compensatoare reticulo-conjunctivă, găsim numai dispariţia euglobulinelor cu punct izoelectric acid. Acelaş tip de diagramă se găseşte în mielomul plasmocitar, datorit hiperplaziei neoplazice a sistemului reticulo-histiocitar.

Tipul de acidifiere cuprinde afecţiuni însoţite de hipofuncţia sau blocajul sistemului reticulo-histiocitar : hipertensiunea malignă cu degenerarea fibrinoidă a endoteliului vascular, meningita tuberculoasă cu blocarea sistemului reticulo-histiocitar prin eliberarea masivă de endotoxine.

In afecţiunile în care imunizarea se face pe cale transportală (hepatită, febră tifoidă) creşte mai ales euglobulina I_1 (care precipită prima, prin simplă dializă la pH = 7,7). Aceasta ar arăta hiperplazia mai ales a sistemului reticulo-endotelial din ficat, a celulelor Kupffer, deşi creşterea acestei globuline se găseşte şi în reumatism acut, gută, nefrite, endocardite.

In concluzie, hiperplazia sistemului reticulo-histiocitar hepatic se traduce prin creşterea euglobuliniei I_1, hiperplazia sistemului reticulo-histiocitar în general, prin alcalinizare în diagramele de solubilitate, iar hipofuncţia şi blocajul acestui sistem, prin acidificare. Datele autorilor nu se suprapun raportului serine/globuline şi nici datelor obţinute prin

electroforeză, euglobulinele lor fiind în general γ — globulinele determinate electroforetic.

Proprietatea fagocitară şi cea coloidopexică, cele mai importante proprietăţi fiziologice ale sistemului reticulo-histiocitar, au servit ca bază pentru probele cele mai utilizate în clinică, ele constituind — împreună cu dozările de fracţiuni proteice — adevărate probe funcţionale ale sistemului reticulo-histiocitar. Principiul tuturor acestor probe este determinarea puterii coloidopexice prin injectarea de substanţe coloidale, în special de coloranţi vitali.

După încercările de examinare a sistemului reticulo-histiocitar la om prin injecţii cu oxid de fier, Adler şi Reimann introduc în 1926 metoda utilizată şi astăzi, cu roşu de Congo.

Injectat intravenos, roşul de Congo nu difuzează în ţesuturi, ci este absorbit în mod activ de sistemul reticulo-histiocitar. Dozând colorantul rămas în sânge, după un anumit interval, ne dăm seama de capacitatea de fixare a acestui sistem. Metoda: se injectează pe nemâncate, în vena cubitală, 10—12 cm dintr'o soluţie preparată extemporaneu cu de roşu de Congo 1%, socotind 0,002 g colorant de kilocorp. Se scoate sânge din vena braţului opus, la 4 şi la 60 de minute. După centrifugare, se trece serul în altă eprubetă, se centrifughează din nou şi se dozează fotometric conţinutul în roşu de Congo al serului. Se constată că roşul de Congo scade în sânge la 1 oră; proba dela 4 minute se consideră ca 100%.

Grimberg arată că dispariţia complectă a colorantului din sânge se constată după 4 ore.

La 1 oră se găsesc în sânge 50—70% roşu de Congo („indice de roşu de Congo" = 50—70).

Pentru simplificarea procesului de dozare colorimetrică este de mare folos metoda propusă de Nicolaev, care poate fi aplicată cu uşurinţă în orice laborator: serul recoltat la 4 minute se diluează cu soluţie clorurată izotonică, până ce culoarea sa corespunde cu a serului recoltat la 1 oră. Compararea se face în două eprubete Sahli. Cantitatea de soluţie adăugată este împărţită la cantitatea iniţială de ser. Raportul este indicele de roşu de Congo, având însă o valoare inversă faţă de cel calculat după metoda Adler şi Reimann.

Indicele de roşu de Congo normal este de 30—40 după Griesbach, după Tareev şi Pucicova de 65—66, iar după Grimberg de 60—70.

Un indice de 70—80 denotă o inhibiţie a sistemului reticulo-histiocitar; indici de 80—90 arată o inhibiţie accentuată (în infecţii masive, după splenectomie, etc.), iar indici de 90—100 arată o blocare totală, cu prognostic grav. In general deci, valoarea indicelui de roşu de Congo este invers proporţională cu capacitatea fiziologică a sistemului reticulo-histiocitar.

Aplicând proba cu roşu de Congo în diferite afecţiuni, B. S. Tarnogradscaia găseşte un indice mare (70—93), demonstrând inhibiţia funcţională a sistemului reticulo-histiocitar la copii cu malarie cronică activă, distrofie alimentară, pelagră, adenopatii traheobronşice, reumatism în perioada de criză.

B. N. Zilberman arată că proba cu roşu de Congo demonstrează gradul de imunitate a ţesuturilor; ca dovadă pentru imunitatea scăzută a malaricilor aflaţi în stare de comă, autorul aduce cercetările făcute

de Gontaeva, care a arătat că indicele de roşu de Congo oscilează între 71 şi 98,5, în unele cazuri de comă malarică sistemul reticulo-histiocitar neabsorbind deloc colorantul.

După R. P. Gudovici, proba cu roşu de Congo arată o insuficienţă gravă a sistemului reticulo-histiocitar în afecţiuni septice, endocardite grave (indice 80—100); în formele uşoare se găseşte un indice de 70—80. Afecţiunile în care se utilizează cel mai frecvent această metodă de cercetare sunt reumatismul, pneumonia, nefrita, afecţiunile hepatice.

O modificare a metodei injecţiilor cu roşu de Congo o constitue proba subvitală, în vitro, propusă de Sehonin în 1944. Intrucât s'a constatat că şi eritrocitele au posibilitatea de a fixa roşul de Congo (fapt care scade valoarea probei ca mărturie exclusivă a stării sistemului reticulohistiocitar, după cum vom arăta mai jos), Sehonin propune punerea în contact a sângelui scos din organism cu soluţia colorantă, constatându-se prin metode colorimetrice cantitatea de colorant care rămâne în ser după fixarea unei cantităţi oarecare de către eritrocite.

R. P. Gudovici, aplicând această metodă, găseşte la copiii sănătoşi un indice mai mare decât la adulţi (65—79); la copiii reumatici indicele este 78—100. Autorul arată că proba nu merge paralel cu viteza de sedimentare a eritrocitelor şi că acest test exprimă reacţia celulelor mezenchimatoase şi a sistemului reticulo-histiocitar.

In probele care utilizează substanţe coloidale injectate intravenos, celulele care absorb colorantul din sânge sunt cele ce intră în contact nemijlocit cu sângele circulant (celulele Kupffer, celulele endoteliale ale sinurilor, etc.); aceste probe se adresează deci electiv sistemului reticuloendotelial propriu zis din cadrul întregului sistem reticulo-histiocitar.

Alte probe se adresează celuilalt grup de celule, histiocitelor răspândite în întreg organismul, alegând pielea ca ţesut bogat în histiocite şi uşor accesibil.

Proba propusă de Cavetchi utilizează albastrul de tripan, colorant vital, introdus în organism pe cale intradermică. Se injectează intradermic 0,1 cm³ dintr'o soluţie apoasă 0,5% de albastru de tripan. Se măsoară diametrul petei albastre formate, imediat şi la 24 de ore după injecţie. Se face raportul dintre suprafeţele petelor (practic, între pătratul razelor petelor,) măsurate după injecţie şi la 24 de ore; raportul găsit constitue indicele de difuzibilitate.

Tarnogradscaia arată că, întrucât proba se bazează pe capacitatea de fagocitoză a histiocitelor pielei, creşterea petei albastre demonstrează că histiocitele dispun de o capacitate de fagocitoză suficientă. Cavetchi consideră ca normali indicii 6,4—18 (în medie 12,2). Indici mai mici (3—10, în medie 6,50) arată o inhibiţie a capacităţii funcţionale a histiocitelor, iar indici mai mari (13,9—32) dovedesc o capacitate de absorbţie mărită.

La copii, proba dă rezultate puţin diferite. A. A. Valentinovici şi B. D. Tvarianovici dau ca cifre normale 12—20 la copii mici (de 2—3 ani) şi 15—30 la copii mai mari, iar Tarnogradscaia găseşte 10—13,9 la copiii normali. In general, în afecţiunile care se însoţesc de o inhibiţie a sistemului reticulo-histiocitar, această inhibiţie este mai accentuată la copiii mai mici.

Aplicând proba Cavetchi în diferite afecţiuni, N. L. Levitus a găsit, în formele grave de boală reumatismală la copii, indici foarte scăzuţi

Scanned with OKEN Scanner

(1—4), iar în coree indici deasemenea scăzuți, de 3—14,5. B. S. Tarnogradscaia a constatat, în cazurile în care proba a arătat o capacitate de fagocitoză scăzută, o evoluție clinică gravă a afecțiunii (copii cu malarie, adenopatie tuberculoasă, reumatism în perioada de criză). A. Rusescu și colaboratorii găsesc indici scăzuți la copii în reumatism (indici sub 10 în 81% din cazuri), în coree acută (indici de 6—7), în afecte primare tuberculoase (indici de 1,7—7,9), în pneumopatii acute (indici de 4,4—12,9). Autorii accentuează asupra faptului că proba Cavețchi constitue un mijloc de urmărire a dinamicii procesului de vindecare, și deci un mijloc de control al eficacității tratamentului, fiind o probă mai fidelă decât viteza de sedimentare a eritrocitelor.

In interpretarea probei Cavețchi trebue însă să ținem seama de faptul relevat de B. S. Tarnogradscaia, care găsește indicii în limite normale (sau arătând o fagocitoză crescută), nu numai la normali, ci și la copii cu diferite afecțiuni (pleurezie sero-fibrinoasă, poliserozită tuberculoasă, malarie cu anemie și sindrom hepato-lienal, hepatită infecțiosă icterigenă, ciroză hepatică), și chiar în trei cazuri grave, cu sfârșit letal. Aceasta dovedește că un indice scăzut redă concludent gradul de inhibiție al sistemului reticulo-histiocitar și gravitatea bolii, dar un indice normal nu este totdeauna lămuritor. In urma acestei constatări, Tarnogradscaia complectează datele probei Cavețchi aplicând concomitent și proba cu roșul de Congo.

Rezultatele celor două probe, pe aceiași bolnavi, nu sunt concordante în 17 din 24 de cazuri, fapt explicabil prin capacitatea diferită de fagocitoză pe care o au regiunile din sistemul reticulo-histiocitar cărora li se adresează una sau cealaltă din probe. Ca o consecință practică, se preconizează aplicarea simultană a ambelor probe.

★

Neconcordanțele menționate mai sus ridică problema dacă probele bazate pe fagocitoza coloranților vitali sunt perfect reprezentative pentru starea funcțională a sistemului reticulo-histiocitar.

In ultimul timp, metodele de examinare cu coloranți au fost criticate de mulți autori (Anicicov, Bogomoleț, Arinchin, Manuilova).

In primul rând, aceste metode se adresează numai unei singure proprietăți a sistemului reticulo-histiocitar, desigur cea mai importantă, fagocitoza.

In al doilea rând, în ceeace privește proba cu roșu de Congo, Leites și Riabov arată că acest colorant este fixat și de eritrocitele din sângele circulant, fapt care, deși a servit lui Sehonin pentru imaginarea probei sale in vitro, scade mult din valoarea probei. N. N. Anicicov arată că în aceste metode de explorare a sistemului reticulo-histiocitar cu ajutorul coloranților trebue să ținem seama de o serie de factori: metoda de preparare a soluției, tehnica de injecție (la o injecție rapidă colorantul formează mici precipitate chiar în sânge), starea funcțională a ficatului și rinichilor, permeabilitatea pereților vasculari (dacă în mod normal roșul de Congo nu difuzează în țesuturi, în stare patologică permeabilitatea pereților vasculari este mărită și îi permite trecerea).

Astfel, roșul de Congo se utilizează și pentru a studia permeabilitatea vasculară, în reumatism, etc. Șeinberg, aplicând metoda preconizată de Hoff pentru acest studiu, găsește o permeabilitate mărită în reu-

Scanned with OKEN Scanner

matism. Metoda este simplă: se injectează intravenos roşu de Congo 0,2 cm sol. 1% pe kilocorp; după 10 minute se pune pe piele o picătură de acid clorhidric şi se fac câteva mişcări de rotaţie cu o lanţetă Pirquet, zgâriind uşor pielea. Dacă permeabilitatea capilarelor este mărită, pielea ia o coloraţie albastră, prin transformarea roşului de Congo extravazat în albastru de Congo.

O altă critică adusă metodelor de examinare cu coloranţi este faptul că o hiperplazie reticulară nu este totdeauna semnul unei hiperfuncţii, precum şi faptul că sistemul reticulo-histiocitar fixează o cantitate de roşu de Congo proporţională cu aceea injectată, ceeace poate denatura rezultatele.

Alt aspect important al acestor metode, nerelevat de majoritatea autorilor, este faptul că aceşti coloranţi, nefiind substanţe absolut inactive care să reprezinte numai un martor inert al fagocitozei, pot acţiona farmacologic asupra ţesuturilor umane (N. N. Anicicov.).

In ceeace priveşte metodele de cercetare de tipul probei Cavetchi, M. I. Arinchin arată că „întinderea petei depinde nu numai de starea macrofagelor, ci şi de presiunea coloido-onco-osmotică din derm", proba neputând deci reda totdeauna o imagine precisă a funcţiilor fiziologice ale ţesutului conjunctiv.

★

Din considerarea critică a acestor metode reiese deci că, pentru a avea o imagine complectă şi fidelă a stării funcţionale a sistemului reticulo-histiocitar în diferite afecţiuni, nu este suficient să aplicăm cele două metode principale de examinare a funcţiei fagocitare (proba cu roşu de Congo şi proba lui Cavetchi se complectează una pe alta, adresându-se astfel întregului sistem reticulo-histiocitar, după cum a arătat Tarnogradscaia), ci trebue să ne adresăm şi probelor biochimice citate mai sus, care pun în evidenţă celelalte funcţii biologice ale acestui sistem; deasemenea, trebue să coroborăm datele probelor funcţionale cu cele oferite de cercetarea morfologică intravitală, prin puncţii în organele hematopoietice, după metoda lui Arinchin.

Printr'o astfel de cercetare complexă se poate aprecia mai corect participarea sistemului reticulo-histiocitar la procesele de reacţie ale organismului faţă de factorii patogeni.

★

In capitolele precedente am studiat izolat, schematic, o serie de proprietăţi fiziologice ale diferitelor celule şi teritorii care fac parte din sistemul reticulo-histiocitar. Am văzut că şi probele funcţionale se adresează separat uneia sau alteia dintre proprietăţi, sau chiar unor anumite teritorii din sistemul reticulo-histiocitar, din cauza imperfecţiei acestor probe.

Această metodă de studiu poate duce la concluzia că fiecare celulă are proprietăţile sale specifice, permanente, că este strict specializată pentru funcţiile pe care le îndeplineşte în mod obişnuit.

Se pune deci o problemă importantă, de a cărei rezolvare depinde înţelegerea justă a biologiei sistemului reticulo-histiocitar, problema specificităţii tipurilor celulare care fac parte din acest sistem şi a transformărilor lor funcţionale.

Scanned with OKEN Scanner

Pe o treaptă superioară a înțelegerii rolului sistemului reticulo-histiocitar se situează integrarea sa în biologia generală a organismului, prin studiul influențelor care se exercită asupra sistemului reticulo-histiocitar și al reglării sale funcționale, sub dependența activității nervoase superioare.

TRANSFORMĂRILE FUNCȚIONALE ALE CELULELOR DIN SISTEMUL RETICULO-HISTIOCITAR

Teoria medicinei preconizată de Virchow, care tindea să creeze, prin a sa „patologie celulară", o teorie unică, aplicabilă în toate bolile, a avut bază numai „ideea independenței reacțiilor celulare, ceeace de fapt nu a dus la contopirea, ci la dispersarea concepțiilor medicale..." (Speranschi).

Acest mod de a gândi fragmentar, fără perspectiva unității organismului, și care a înscăunat doctrina celulară în patologie, se sprijină pe câteva principii cu caracter dogmatic. Astfel este cunoscuta formulare a lui Virchow „omnis cellula e cellula", care astăzi s'a prăbușit prin descoperirea de către savanta O. B. Lepeșinscaia a genezei celulelor din substanța vie necelulară. Altă dogmă virchowistă este și concepția că, în condiții fiziologice, fiecare celulă dă naștere totdeauna unei aceleiași celule, cu caractere histologice și fiziologice fixate, diferențiate definitiv, specifice.

Cercetările mai noi combat doctrina specificității celulare. S'a dovedit că forma unei celule, funcția și modul său de evoluție nu depind totdeauna de origina sa embriologică, de desvoltarea obișnuită a celulei care i-a dat naștere.

Al. Eskenasy citează exemplul demonstrativ în această privință al celulei alveolare pulmonare. Considerată, dela Koelliker, ca fiind derivată embriologic dintr'un mugure endodermal, această celulă se comportă ca atare în plămânul fetal, unde are aspectul cilindro-cubic și face parte dintr'o formațiune pseudoglandulară. La naștere însă, această celulă se turtește, luând nu numai forma, ci și funcțiile obișnuite ale celulelor mezodermice, conjunctive sau reticulo-endoteliale, având proprietatea de fagocitoză (dovedită de Slavianschi încă din 1869), descuamându-se în stările inflamatorii ale alveolei, etc. Aceste fapte au determinat pe Policard să susțină origina mezenchimală a celulei alveolare.

In zonele de parenchim pulmonar în care este suprimată respirația, celula își reia însă aspectul epitelial.

Admițând fie ipoteza originii endodermice, fie pe aceea a naturii mezenchimale a celulei alveolare, faptele de mai sus dovedesc că aspectul morfologic și comportarea acestor celule depind de mediul în care trăiesc, celulele adaptându-se funcției respiratorii sau lipsei acestei funcții.

Exemple de modificare a morfologiei celulelor sub influența mediului și a funcțiilor noi sunt frecvente, fiind reprezentate în special de procesele de metaplazie, care sunt o adevărată adaptare a țesuturilor la condiții înconjurătoare modificate: metaplazia gastrică a mucoasei jejunale după gastroenteroanastomoză, metaplazia malpighiană a învelișului adenomului uterin exteriorizat la col, etc. Mai importante pentru problema specificității celulare sunt observațiile, mai rare, în care se dovedește transformarea unei celule într'un alt tip celular, tip care are de

obicei o altă origină embriologică; așa este metaplazia endometrială în învelișurile peritoneale, proliferare de tip epitelial în țesuturi de altă origină (Oberling, Hickel).

Ne interesează în special aci, apropiindu-se de cadrul studiului nostru, transformările dintr'un tip în altul a celulelor sângelui. Astfel, celulele cu aspectul morfologic de limfocit pot da naștere în condiții speciale de mediu la granulocite neutrofile, la eozinofile, eritroblaști, celule reticulare, megacariocite, etc.

In culturi de țesuturi, A. D. Timofeevschi și S. B. Benevolenscaia au constatat că cel puțin 50% din limfocitele normale sau leucemice cultivate pot da naștere prin diferențiere la elemente granulocitare sau la eritroblaști. Acest fapt este dovedit de desvoltarea granulocitelor în zona centrală a explantatului; în această zonă sunt concentrate limfocitele cultivate, celule puțin mobile, în timp ce granulocitele și monocitele din explantat, forme mai mobile, migrează rapid în mediul de cultură.

In baza observațiilor sale, în care a urmărit toate etapele transformării limfocitului în granulocit, Timofeevschi a ajuns la concluzia că unele din limfocitele sângelui, care nu diferă morfologic de limfocitele obișnuite, și-au păstrat posibilitatea de a se transforma, în anumite condiții, în alte tipuri celulare.

E. I. Terentieva, urmărind în experiențe analoage transformarea limfocitelor în monocite și apoi în poliblaști, fibroblaști, celule gigante, limfoblaști, precum și în promielocite și mielocite neutrofile și eozinofile, trage concluzia că evoluția aceasta o suferă nu limfocitul adult din sânge, ci celula reticulară limfoidă.

Aceste lucrări constitue un puternic sprijin pentru teoria unicistă a hematopoiezei, cum este concepția lui Criucov, și combat doctrinele polifiletice, bazate pe recunoașterea strictă a unei specificități evolutive a celulelor.

O. B. Lepeșinscaia citează lucrările lui Grossfeld, care dovedesc pe deplin influența mediului asupra unei culturi de țesut. Punând jumătate dintr'o cultură într'un mediu lichid (Ringer, Thyrode), iar cealaltă jumătate a aceleiași culturi în plasmă sanguină, se constată o creștere cu totul diferită a celulelor cultivate. In mediul lichid, creșterea prezintă un caracter epitelial, cu celule alăturate, rotunde, în timp ce în plasmă creșterea se face „în săgeată", cu celule turtite, așa cum se întâlnește în țesuturile mezenchimale.

D. M. Ianovschi precizează, în studiul său „Teoriile asupra hematopoiezei", că diferențierea diferitelor forme celulare întâlnite în organele hematopoietice și în sânge, din același mezenchim nediferențiat din teritoriile perivasculare, se produce sub influența modificărilor de mediu și în special prin procesele metabolice predominante în regiunea respectivă. „Singurul izvor al modificărilor filogenetice este reprezentat prin modificările mediului extern, care determină procesul evolutiv"... scrie A. N. Severțov.

Deasemenea, lucrările lui Timofeevschi, Benevolenscaia, Terentieva, arată că potențialul celulelor limfoide de a se transforma în mielocite, eritroblaști și megacariocite, se manifestă mai intens în cazul adăugirii la mediul de cultură a extractelor de măduvă hematogenă, demonstrând astfel influența condițiilor de mediu asupra desvoltării formelor celulare.

Am socotit necesar ca, înainte de a discuta problema specificității formelor celulare care fac parte din sistemul reticulo-histiocitar, să fie prezentate aceste date sumare, care dovedesc pe deplin că celulele nu au o specificitate morfologică, funcțională sau evolutivă după origina lor embriologică (ca în concepția lui Virchow, Bard, etc.), ci că ele pot suferi transformări impuse de condițiile de mediu, de metabolism sau de alte influențe. Dacă de obicei celulele au aceeași morfologie, aceeași funcție și același mod de evoluție, aceasta se datorește nu specificității lor absolute și imposibilității lor de a se transforma și adapta, ci faptului că în mod obișnuit condițiile în care funcționează fiecare celulă sunt constante, fiind echilibrate de mecanismele de reglare din organism.

In privința sistemului reticulo-histiocitar, numeroase lucrări experimentale dovedesc transformările impuse de condițiile speciale de mediu diferitelor tipuri celulare ale acestui sistem. In ceeace privește transformările dovedite în mod incontestabil ale unor celule în alte tipuri celulare de aceeași origină mezenchimatoasă, chestiunea este mai simplă. Astfel, lucrările lui Timofeevschi și Benevolenscaia demonstrează transformarea celulelor limfoide în direcția granulo- și eritropoiezei, iar datele aduse de C. Mauri întregesc lațul acestor transformări în direcția sistemului reticulo-histiocitar, dovedind transformarea limfocitelor normale și leucemice, cultivate in vitro, în forme histio-monocitare.

In culturi de fibrocite se observă uneori o transformare spontană a fibrocitelor în macrofage (Carrel, Ebeling, Fischer).

Fenomenul invers, al transformării histiocitului macrofag în fibroblast, este demonstrat pe preparate histologice de O. B. Lepeșinscaia. In preparatele sale, în studiul reparării plăgilor, savanta sovietică observă „toate stadiile de trecere, dela histiocitul care fagocitează eritrocitele, până la fibrocitul cu fibre lungi, astfel că geneza fibrocitelor și a fibrelor colagene din histiocite este neîndoielnică".

In ultimii ani s'au adus date care contrazic și mai mult noțiunile clasice ale specificități celulare, dovedind transformări ce depășesc limitele impuse de origina embriologică a celulei.

J. A. Thomas a obținut forme histiocitare direct din epiteliul vitelin cultivat în culturi pure, din țesutul epitelial endoblastic, identificat prin incluziile de vitelus pe care le conține. Celulele histiocitare neoformate, izolate în culturi pure, au toate caracterele histiocitelor de origină conjunctivă. Mai mult încă, grefat in vivo, endoblastul vitelin poate evolua în direcția histiocitară.

Alte lucrări dovedesc trecerea în forme histiocitare a osteoblaștilor din culturi pure; deasemenea, celulele musculare embrionare, striate sau netede, recent explantate în culturi, dau spontan forme histiocitare (Chèvremont), ca și celulele tecii lui Schwann a nervilor periferici.

Observațiile pe care le-am citat în alt capitol, a lui Nichiforov care descrie proprietatea fagocitară a celulei parenchimatoase hepatice, sau a lui Tempka și J. Aleksandrowicz, care arată că celula epitelială a glandei tiroide în activitate arată uneori o remarcabilă putere de eritrofagie, dovedesc deasemenea că unele celule epiteliale pot căpăta funcții caracteristice celulelor mezenchimale, deși aceste observații morfologice, datorită metodei de studiu utilizate, nu merg până la a dovedi o transformare histiocitară propriu zisă.

Scanned with OKEN Scanner

Acest fenomen de metamorfoză celulară este un fel de „întinerire" a celulelor și a fost comparat cu fenomenul de trecere a unor amebocite ale nevertebratelor din stare de repaus în stare activă și invers. Trecerea unei celule în stare histiocitară formează un lanț continuu și se face progresiv sau prin câteva diviziuni directe succesive. Chiar în cadrul noțiunii de „histiocit" sunt cuprinse diferite stadii intermediare. Se disting astfel: histiocitul în repaus, care se poate dispune ca celulă reticulară, și histiocitul activ, foarte mobil, cu putere macrofagică.

★

Formarea de histiocite, demonstrată în lucrările experimentale citate mai sus, arată că nu există un histiocit, celulă conjunctivă, ci mai multe forme histiocitare, de origină embriologică diferită. Se poate vorbi de o adevărată *stare histiocitară*, pe care o pot lua, sub influențe diferite, alte tipuri celulare.

Nu cunoaștem gradul de diferențiere celulară incompatibil cu transformarea histiocitară. N. Hlopin arată că nu există, probabil, fibrocit care să nu se poată transforma din nou în histiocit, dacă incitația de transformare într'un alt tip celular este suficient de intensă.

★

Proprietățile fiziologice ale histiocitului, și în special capacitatea de sinteză proteică, cresc paralel cu gradul de activitate, cu vigoarea elementelor produse. In momentul transformării histiocitare, crește foarte mult și în mod brusc capacitatea de sinteză proteică a celulei. Această mare putere de sinteză permite histiocitelor să prolifereze utilizând numai proteinele serice, așa cum fac în mod obișnuit numai celulele canceroase lucru pe care fibrocitele, de pildă, nu îl pot realiza.

S'a evidențiat această proprietate foarte importantă, care caracterizează starea histiocitară, la macrofagele provenite din monocite în culturi de țesuturi, sau la cele provenite din fibrocite sau chiar din endoblastul vitelin. Dacă o celulă nu prezintă această înaltă capacitate de sinteză proteică, nu i se poate recunoaște starea histiocitară.

Transformarea unei celule — de exemplu a fibrocitului — în histiocit activ, ca și reîntoarcerea la stadiul fibrocitar (accentuăm că nu trebue să se confunde histiocitul în repaus cu fibrocitul, de care diferă prin proprietăți fiziologice importante) pune problema stabilității proprietăților celulare vechi sau a celor dobândite cu prețul unei profunde perturbări fiziologice.

Se cunoaște faptul că histiocitele nu îndeplinesc pretutindeni în organism exact aceleași funcții, ele având caractere speciale în raport cu țesutul cu care vin în contact, sau cu condițiile locale. Pe alocuri histiocitele au proprietăți hematopoietice („hemohistioblaștii" lui Ferrata); alte elemente se strâng în jurul glandei mamare, sub influența hormonilor de lactație, aducând picături de grăsime; chiar în cadrul aceluiaș organ, unele celule înglobează particule fine, coloidale, iar altele fagocitează resturi mari de celule sau metabolizează o anumită substanță chimică (grăsimi, fer, etc.). Aceste fapte dovedesc o anumită specializare funcțională a histiocitelor.

In acelaș chip, în transformarea lor histiocitară, celulele păstrează, cel puțin un anumit timp, unele aspecte din specializarea lor funcțională

anterioară. De pildă, celulele histiocitare provenite din epiteliul vitelin secretă incluzii de vitelus, fapt dovedit prin analiza histochimică (J. Thomas); celulele provenite din osteoblaşti secretă o substanţă bazofilă, analoagă probabil celei secretate de osteoblaşti. C. T. Nicolau a constatat în numeroase preparate, în ciroze hepatice incipiente, transformări — urmărite prin forme de trecere morfologic identificabile — între celula epitelială hepatică şi celula reticulo-endotelială sau conjunctivă. Unele dintre celule, care aveau toate caracterele morfologice ale celulei Kupffer, au dovedit, la reacţiile histochimice pentru glicogen, că mai conţin glicogen, ca şi celulele din care au provenit.

Pe de altă parte, în afară de această păstrare temporară a unor proprietăţi ale celulei de origină, se fixează proprietăţile nou dobândite. In culturi de ţesuturi, aceste proprietăţi, la care s'a ajuns prin modificări foarte mari, se arată stabile atâta timp cât alte solicitări intense nu provoacă retransformarea histiocitelor în fibrocite sau celule reticulare, de obicei.

Există deci, în afara histiocitelor ţesutului conjunctiv, o stare histiocitară pe care o pot realiza diferite elemente celulare (celule musculare, osoase, celulele tecii lui Schwann, epitelii), prin modificări care privesc fagocitoza, coloidopexia, mobilitatea şi mai ales puterea de sinteză a proteinelor, de care este legată funcţia caracteristică celulelor reticulo-histiocitare, elaborarea anticorpilor.

★

Odată admisă noţiunea stării funcţionale histiocitare, se pune problema mecanismului transformării histiocitare. Toate cercetările au fost făcute in vitro, rezultatele lor neputând fi deci aplicate integral la complexitatea organismului uman. Totuşi, cercetându-se efectul diferitelor substanţe asupra culturilor de ţesuturi, au putut fi trase unele concluzii interesante asupra mecanismului acestei transformări.

S'a constatat că substanţele care conţin în formula lor chimică un amoniu cuaternar, cum ar fi colina, neurina (bază înrudită cu colina) sau alţi derivaţi ai colinei, precum şi trimetil-etil-amoniul, produc transformarea histiocitară într'un procent cu mult mai mare de cazuri decât cel în care se produce transformarea spontană.

J. A. Thomas a observat că transformarea histiocitară spontană a epiteliului vitelin survine în 3% din cazuri, dar numai în timpul digestiei intracelulare a incluziilor de vitelus. Cauza este o substanţă provenind chiar din culturi, întrucât lichidul acelular, centrifugat, uşor hidrolizat, obţinut din culturile care nu au suferit încă transformarea, induce transformarea în 3% din cazuri la alte culturi pure; în aceste stadii se găseşte în culturi colină în cantitate mare. Autorul consideră că tot colina acţionează şi în organism, atât direct, cât şi prin sensibilizarea celulelor faţă de influenţa altor produse de catabolism celular.

Proprietăţile mediului local au deasemenea mare importanţă în reglarea apariţiei stării histiocitare. Influenţa acestor proprietăţi explică dece, într'o cultură epitelială cu colină, nu apare transformarea decât în anumite zone, de unde apoi se răspândeşte la întreaga cultură.

In culturile de muşchi scheletal sau de ţesut conjunctiv, în care apare transformarea histiocitară spontană, lichidul care acoperă culturile se îmbogăţeşte în colină (dela 9,9 la 25,18 γ — Bacq şi Chèvremont).

Scanned with OKEN Scanner

In vivo, la cefalopode, colina provoacă o transformare histiocitară accentuată (Lacroix).

Efecte asemănătoare cu cele descrise mai sus, care demonstrează rolul important al colinei în aceste fenomene, au şi alţi compuşi organici, ca guanidina şi creatina; deasemenea, desoxiribonucleoproteinele (creşterea puterii de sinteză şi a bazofiliei citoplasmei sugerează de altfel că fenomenul trecerii în stare histiocitară se însoţeşte de modificări ale nucleoproteinelor).

Bazat pe experienţele de mai sus, Thomas a emis o teorie neurochimică şi enzimatică, presupunând o adevărată reglare funcţională a sistemului histiocitar. Conform acestei teorii, acţiunea amoniului cuaternar din grupul colinei se exercită, în mod normal, in vivo. Terminaţiile nervoase parasimpatice şi unele segmente (fibre motorii) din sistemul nervos central liberează acetilcolină. Deşi acetilcolina este de două ori mai puţin activă în ceeace priveşte transformarea histiocitară decât colina, ea ar putea avea un rol în acest mecanism de reglare. Rolul principal îl are însă colina, provenită în mediul intern al organismului, fie prin elaborarea sa de către splină, pancreas, suprarenale, etc. fie prin hidrolizarea lecitinelor organice sau bacteriene pe cale enzimatică.

Printre puţinele lucrări care cercetează acţiunea, in vivo, asupra sistemului reticulo-histiocitar a diferite substanţe, citǎm cercetările lui Töröö asup a efectului histaminei. Sub influenţa histaminei, diferite celule ale sistemului reticulo-histiocitar trec în forme migratorii (de exemplu celulele adventiţiale devin migratorii); totuşi, histamina nu pare a fi un adevărat factor de provocare a trecerii în stare histiocitară, ea favorizând numai trecerea în forme active.

★

Experienţele citate mai sus au dovedit faptul important al existenţei unei stări funcţionale histiocitare, îndepărtându-ne complect de doctrinele specificităţii celulare existente în domeniul care ne preocupă. Lovitura hotărîtoare a fost dată acestor teorii de cercetările lui O. B. Lepeşinscaia, care a dovedit că o celulă poate lua naştere nu numai dintr'o altă celulă preexistentă, cum susţinea dogma virchowistă, ci din însăşi substanţa vie necelulară.

Deşi utile pentru cercetarea analitică a mecanismului şi a factorilor care intervin în transformarea funcţională histiocitară, cercetările asupra cărora am insistat mai sus prezintă lipsa tuturor cercetărilor „in vitro", şi anume, lipsa corelaţiilor şi a mecanismelor de reglare existente în organismul uman care reacţionează ca un tot, în raporturile sale permanente cu mediul exterior. Dacă, după cum arată A. D. Timofeevschi, această excludere a corelaţiilor complexe dintre părţile componente ale organismului, dintre elementele sale tisulare şi celulare, oferă o serie de avantaje pentru studiul unor probleme care se referă la particularităţi biologice ale celulelor şi ţesuturilor, la capacitatea lor de a se diferenţia în anumite condiţii, la reactivarea lor, la raporturile cu diverşi factori, etc., totuşi metoda culturilor de ţesuturi în explantate are limite pe care trebue să le recunoaştem. „Deşi au o asemănare oarecare cu procesele de regenerare din organism, culturile de ţesuturi diferă în mod esenţial de acestea. In primul caz, procesele regenerative se petrec în organismul întreg şi se supun legăturilor de corelaţie ale acestui organism; în al doilea caz,

Scanned with OKEN Scanner

proliferarea se află în afara acestei influenţe şi depinde în fond de doi factori : de proprietatea celulelor şi ţesuturilor şi de compoziţia mediului nutritiv al culturilor. Desigur că existenţa celulelor în afara organismului nu permite punerea în evidenţă a legilor existente în organism, legi care depind de corelaţii complexe de ordin neuro-umoral" — scrie A. D. Timofeevschi.

Pentru punerea în evidenţă a funcţionării sistemului reticulo-histiocitar în condiţiile organismului întreg, pentru integrarea justă a funcţiilor acestui sistem în raport cu funcţiile altor ţesuturi şi aparate, un pas înainte se face prin studiul mecanismului de reglare a sistemului reticulo-histiocitar şi al influenţelor ce se exercită asupra funcţiilor sale.

O serie de date experimentale disparate au îndreptat atenţia multor cercetători către studiul influenţelor endocrine şi apoi neuro-endocrine.

Nu vom insista aici asupra numeroaselor experienţe ce dovedesc modificările importante pe care le suferă hematopoieza sub influenţa diferiţilor hormoni ; se pare că unele glande excită hematopoieza (tiroida, hipofiza, suprarenala, eventual şi pancreasul endocrin şi testiculul), iar alte ţesuturi exercită un efect inhibitor, pe cale hormonală probabil (splina exercită o inhibiţie, în special asupra diabezei seriei roşii medulare şi asupra genezei şi maturaţiei seriei granulocitare şi trombocitare).

In ceeace priveşte sistemul reticulo-histiocitar în înţelesul mai restrâns al noţiunii, datele privind efectul hormonilor sunt puţine. Se pare că în lipsa insulinei se constată o hiperplazie a celulelor reticulare din măduvă, cu acumulare de corpi birefringenţi (la diabeticii cu acidoză) ; aceste fenomene, însoţite de o inhibiţie uşoară de maturaţie a seriei albe şi roşii, se modifică rapid după administrarea de insulină.

In cirozele hepatice se întâlneşte deasemenea o hiperplazie reticulară medulară (constatată de P. M. Alperin şi în hepatita parenchimatoasă), fapt care lasă să se întrevadă o interrelaţie hepato-medulară în afară de acea explicată prin existenţa factorului antianemic. In ceeace priveşte rolul splinei, interrelaţia strânsă, dovedită clinic şi hematologic. dintre cele două regiuni ale aparatului hemo-reticulo-endotelial (măduva hematogenă şi splina) dovedeşte existenţa unei secreţii splenice cu acţiune de factor de reglare.

Cercetările asupra factorilor care influenţează sistemul reticulo-histiocitar păşesc pe un drum mai bogat în rezultate, pe măsură ce se apropie de legătura dintre acest sistem şi sistemul nervos.

O serie de cercetători au studiat efectul substanţelor care influenţează sistemul nervos vegetativ. Astfel, Wallbach găseşte modificări ale puterii fagocitare a celulelor Kupffer din ficatul animalelor de experienţă, după adrenalină, pantopon, etc., fără a incadra însă aceste date într'o concepţie unitară. Pe de altă parte, acelaş autor notează diferenţe între puterea fagocitară a regiunilor centrale sau periferice din ficat, fără a trage însă din aceasta concluzia care credem că se impune, şi anume, că aceste grade diferite de activitate sunt explicabile prin condiţiile de mediu şi de metabolism local diferite.

Menţionăm deasemenea că, în experienţe preliminarii în cadrul problemei reglării nervoase a sistemului reticulo-histiocitar, C. T. Nicolau şi G. Bianu au pus în evidenţă influenţa stării de parafilaxie şi a şocului parafilactic (în patogenia căruia intervine, după cum se ştie, sistemul

Scanned with OKEN Scanner

nervos) asupra capacității fagocitare a celulelor din sistemul reticulo-histiocitar.

Am citat experiențele lui Thomas, Chèvremont, Törö, care au stabilit rolul colinei, acetilcolinei și histaminei, substanțe cu acțiune vegetativă puternică, în transformările funcționale care denotă hiperactivitatea sistemului reticulo-histiocitar, autorii mergând până la a propune o teorie neuro-vegetativă-enzimatică a reglării acestui sistem.

Datele amintite pe scurt mai sus corespund unor realități experimentale, dar autorii nu au depășit, în interpretarea acestor date, faza teoriilor mai puțin cuprinzătoare, hormonale sau neurovegetative. Din aceste interpretări ar reieși că sistemul glandelor endocrine sau sistemul nervos vegetativ funcționează de sine stătător, reglând în mod independent funcțiile altor țesuturi.

Școlii cercetătorilor sovietici, elevi ai lui I. P. Pavlov, îi revine meritul de a fi adus date care lămuresc procesul de reglare, ridicând înțelegerea acestui proces peste treapta umoral-hormonal-enzimatică și peste treapta neurovegetativă, la treapta nervistă.

Colaboratoarea apropiată a lui I. P. Pavlov, M. C. Petrova, arată în 1946 că leziunile pielei și ale organelor interne sunt determinate de „o modificare patologică a funcțiilor scoarței cerebrale și de turburări consecutive ale sistemelor nervos vegetativ și endocrin, și poate, de turburarea fiziologiei țesutului conjunctiv". M .C. Petrova accentuează că „elementul diriguitor sau primul impuls care pune probabil în mișcare toate aceste sisteme legate între ele este însuși sistemul nervos". Aceste citate cuprind clasificarea fenomenelor hormonale și neuro-vegetative care se leagă de modificările petrecute în țesutul conjunctiv, arătând rolul primordial al sistemului nervos. In acest spirit, considerarea de către Bogomoleț a „sistemului fiziologic al țesutului conjunctiv" ca primordial pentru organism și ca factor de reglare pentru alte aparate și țesuturi nu apare justă.

REGLAREA NERVOASĂ A FUNCȚIILOR SISTEMULUI RETICULO-HISTIOCITAR

Cercetările școlii sovietice în această problemă au îmbrățișat în special trei aspecte funcționale ale sistemului reticulo-histiocitar : funcția sa hematopoietică, rolul său important în imunitate și proprietățile sale fagocitare.

a) Reglarea nervoasă a funcției hematopoietice, care a dat loc la numeroase cercetări ale școlii fiziologice sovietice (Beier, Belenchi, Baiandurov), nu se încadrează în subiectul prezentului articol. Cercetările menționate au dat o interpretare justă experiențelor mai vechi, de tipul celor făcute de Schulhoff și Mathies, Rosenow, Heilmeyer, Hoff. Autorii din urmă, arătând rolul sistemului nervos vegetativ și al centrilor diencefalici în reglarea distribuției elementelor figurate ale sângelui periferic sau a producerii lor, tindeau să recunoască fie existența unor centri diencefalici anatomic identificabili ai leucocitozei, eritrocitozei, etc. (Sakurai, Schulhoff și Mathies), fie a unor mecanisme exclusiv neurovegetative în reglarea compoziției citologice a sângelui.

Printre experiențele care au contribuit la demonstrarea influenței sistemului nervos asupra funcției hematopoietice amintim pe acelea făcute

încă din 1884 de L. I. Tumas, elev al lui Botchin, care arată că, prin secționarea sciaticului la câine, în măduva femurală, celulele hematopoiezei sunt înlocuite cu forme celulare conjunctive și grase. Această modificare a raportului existent între formele celulare ale sistemului reticulo-histiocitar, în înțelesul mai restrâns al termenului, și cele ale parenchimului hematopoietic, modificare ce apare în numeroase stări patologice la om, este astfel obținută prin modificări de influx nervos.

Experiențe asemănătoare a făcut, mult mai târziu, și Morikawa, care constată o diminuare a activității măduvei după secționarea parasimpaticului sacrat.

Interpretarea pe care trebue să o dăm lucrărilor experimentale de acest tip, care par a demonstra în special rolul sistemului nervos periferic sau al diencefalului, se va discuta mai jos.

Cercetările școlii sovietice au dovedit influența pe care o exercită scoarța cerebrală asupra funcției hematopoietice a sistemului reticulo-histiocitar și a distribuției elementelor figurate ale sângelui periferic. Este destul să citâm faptul că G. S. Belenchi a provocat pe cale reflex-condiționată o leucocitoză intensă la câini la care un excitant condiționat fusese asociat excitantului absolut (injecția de nucleinat de sodiu, care provoacă leucocitoza) pentru a dovedi rolul activității nervoase superioare în reglarea compoziției sângelui.

b) In ceeace privește funcțiile sistemului reticulo-histiocitar în legătură cu imunitatea, rolul activității nervoase superioare a fost deasemenea dovedit prin producerea de modificări tipice ale acestei funcții pe calea reflexelor condiționate.

Vom cita experiențele școlii sovietice privitoare la imunitate.

Ca și pentru funcția hematopoietică, o serie de cercetări experimentale demonstrează rolul diencefalului și al legăturilor nervoase periferice în imunitate. Astfel sunt experiențele lui A. V. Ponomarev, care au demonstrat că fenomenele locale de imunitate tisulară nu pot fi produse la animale decât dacă se mențin legăturile nervoase ale țesuturilor respective. In acelaș sens trebue interpretate experiențele lui A. N. Gordienco și L. Fiscenco, care dovedesc rolul sinului carotidian în producerea anticorpilor. In aceste din urmă experiențe se introduce un antigen în sinul carotidian, la iepure, între două ligaturi, pentru a împiedica difuzarea antigenului pe cale circulatorie. Deși se îndepărtează apoi complect sinul, totuși se produc anticorpi, demonstrați prin titrarea aglutininelor în sângele iepurelui. Prin denervarea sinului se împiedică însă formarea anticorpilor, ceeace dovedește că procesul de secreție al anticorpilor este provocat pe cale reflexă, prin terminațiile senzitive din vase și organe.

Studiind influența sistemului nervos vegetativ și a mediatorilor săi chimici asupra proceselor de imunitate, autorul maghiar Belah, apoi Golodeț și Pucicov constată acțiunea stimulantă exercitată de simpatină asupra fagocitozei. A. A. Climentova și I. I. Ucitel observă o activare a producerii de anticorpi la animale după acetilcolină și pilocarpină.

Alte dovezi asupra rolului determinant al sistemului nervos în imunogeneză, în afara experiențelor cu somn provocat (vezi pag. 70), sunt cele de mai jos, citate după Zdrodovschi : „... în experiențe pe animale în care creierul este excitat cu antigen în mod direct pe cale subarahnoidiană și intracerebrală, se obține totdeauna o producție mare de anticorpi corespunzători. Astfel, experiențele făcute în laboratorul nostru

Scanned with OKEN Scanner

de O. I. Nicolaeva şi C. T. Haliapina au arătat că, revaccinând iepuri pe cale subarahnoidiană cu doze mici de antigen, s'a obţinut o elaborare de antitoxină de trei-patru ori mai mare decât în cazurile de revaccinare subcutanată; în experienţele făcute de A. T. Oravcenco prin imunizarea intracerebrală a iepurilor cu vaccin antitific s'a obţinut o elaborare de aglutinine de 15 ori mai mare decât la imunizarea subcutanată". Rezultate asemănătoare celor citate mai sus s'au obţinut în laboratorul lui A. D. Speranschi prin imunizare pe cale subarahnoidiană.

Experienţele lui Benetato şi Baciu privesc acelaş domeniu, al imunităţii. Prin excitarea faradică a hipotalamusului, ca şi prin faptul că blocarea centrilor diencefalici cu barbiturice, sau izolarea lor prin secţiunea măduvei cervicale, suprimă reactivarea imunităţii, aceşti autori dovedesc că la baza proceselor de mobilizare a anticorpilor şi de activare a fagocitozei stă un mecanism nervos; autorii accentuează asupra rolului hipotalamusului în aceste fenomene.

Lucrările experimentale de tipul celor de mai sus au arătat importanţa căilor nervoase periferice şi a centrilor hipotalamici în reglarea funcţiilor sistemului reticulo-histiocitar. Aceste lucrări trebue însă interpretate în mod just, fără a ne opri la veriga diencefalică a lanţului mecanismului nervos. C. M. Bâcov arată că producerea mecanismului de excitare pentru organele interne se petrece nu în celulele scoarţei cerebrale, ci în nucleii subcorticali, sau prin participarea regiunilor subcorticale ale encefalului. „In acest sens—scrie C. M. Bâcov—corelaţia scoarţei cu organele interne trebue privită ca un fenomen ce se poate repeta în combinaţii noi şi care poate forma de fiecare dată în celulele creierului un component complex de excitare, dependent de diverşii stimuli din lumea exterioară şi interioară. Impulsurile corticale, ajungând deci la nucleii subcorticali, pot modifica intensitatea excitării aparatelor subcorticale şi astfel stimularea corticală modifică excitabilitatea formaţiunilor subcorticale, mărind-o sau micşorând-o".

Pentru lămurirea pe cale experimentală a intervenţiei scoarţei cerebrale în reglarea funcţiilor sistemului reticulo-histiocitar în legătură cu imunitatea, lucrările cele mai importante sunt cele ale lui S. Metalnicov şi ale colaboratorilor săi. Numeroase lucrări au demonstrat că reacţiile de apărare şi producerea de anticorpi se fac pe calea reflexelor condiţionate (S. I. Metalnicov, A. O. Speranschi, A. N. Gordienco).

Diverse experienţe sunt foarte demonstrative din acest punct de vedere. In unele s'a injectat intraperitoneal la cobai o emulsie de bacterii nevirulente şi s'a asociat la acest excitant absolut un excitant extern condiţionat (excitaţii cutanate mecanice sau calorice). După 20—25 de astfel de injecţii s'a lăsat un interval liber de 20 de zile, în care timp exudatul peritoneal produs s'a resorbit. După acest interval, aplicarea în condiţii bine determinate a excitantului condiţionat a produs o reacţie celulară în exudatul peritoneal, identică cu cea întâlnită în cazul injecţiei de microbi.

In alte experienţe s'au provocat pe aceeaşi cale reacţii de apărare la infecţii mortale: injectând la cobai filtrat stafilococic, concomitent cu aplicarea unui excitant condiţionat (excitaţii mecanice cutanate), se fixează reflexul condiţionat. După 10 zile dela ultima injecţie se aplică numai excitantul condiţionat, de mai multe ori, iar după alte 24 de ore se injectează o doză mortală de vibrioni holerici. Animalele martore

mor, iar cele cu reacţia de apărare astfel exaltată, rezistă. Aceste experienţe dovedesc posibilitatea de a produce, pe calea intervenţiei activităţii nervoase superioare, reacţii citologice sau imunologice de apărare în faţa infecţiei.

Alte experienţe sunt şi mai concludente. Injectând intraperitoneal, la iepure, culturi încălzite de vibrioni holerici, fiecare injecţie fiind însoţită de o excitaţie cutanată, şi aplicând după 2—3 săptămâni (în momentul în care titrul aglutininelor, crescut în urma injecţiilor de antigen, revenise la normal) excitantul condiţionat de câteva ori, s'a constatat o creştere progresivă a titrului aglutininelor antiholerice; la animalele martore, nesupuse fixării reflexului condiţionat, nu s'a produs această creştere. Prin urmare, se dovedeşte că şi funcţia de producere de anticorpi a sistemului reticulo-histiocitar este sub dependenţa scoarţei cerebrale. Procesul de secreţie a anticorpilor, provocat prin intermediul sistemului nervos în urma unui excitant absolut — antigenul, — este similar secreţiei salivare prin care animalul răspunde la un excitant alimentar, şi poate fi provocat pe calea reflexelor condiţionate.

Concepţia neuro-fiziologică a imunităţii a primit confirmări recente prin lucrările lui P. F. Zdrodovschi, care arată aplicarea în imunologie a legilor întâlnite în studiul reflexelor. Acest cercetător arată că legile care determină apariţia şi modificarea reactivităţii imunologice sub influenţa agenţilor imunizanţi nu pot fi separate de legile generale ale fiziologiei. Atât legile generale care determină capacitatea de a reacţiona a organismului, cât şi legile imunologice speciale, legate de acţiunea nemijlocită a agenţilor imunizanţi asupra organismului sunt „legate indisolubil de legile generale de fiziologie care le reglează sub controlul general al sistemului nervos central".

Procesele imunologice care iau naştere în organism sub influenţa unor acţiuni imunizante se desfăşoară în condiţiile legilor fundamentale ale excitaţiei şi inhibiţiei, descoperite şi explicate de I. M. Secenov, I. P. Pavlov, N. E. Vvedenschi.

I. P. Pavlov arată că „activitatea nervoasă constă în genere din fenomene de excitaţie şi de inhibiţie, care intervin ca şi cum ar exista două jumătăţi ale unei singure activităţi nervoase".

Fiecare excitaţie este întovărăşită şi înlocuită de o inhibiţie, de o stare refractară; după datele recente ale lui N. V. Ermacova şi M. B. Medvedeva, acest „principiu bifazic" al acţiunii excitante urmate de una inhibitoare este valabil nu numai pentru oricare excitant, dar el poate fi aplicat şi la oricare „sistem viu" (A. A. Uhtomschi).

Aplicarea acestor principii în imunologie este dovedită printr'o serie de date experimentale de către P. F. Zdrodovschi.

„Dacă supunem un animal care se află, sub influenţa unei imunizări pregătitoare, într'o stare de reactivitate imunologică înaltă (excitabilitate) faţă de substanţa respectivă (de exemplu, faţă de anatoxina difterică), unei noi introduceri a aceleiaşi substanţe (revaccinare), animalul pierde după un timp anumit excitabilitatea faţă de această substanţă şi va trece din starea de excitabilitate într'o stare de inhibiţie sau stare refractară. Această stare de inhibiţie se manifestă prin aceea că animalul nu va răspunde la administrarea ulterioară a substanţei respective (în următoarele zile după revaccinare) printr'o producţie de anticorpi corespunzători; organismul îşi va restabili excitabilitatea sa

până la un nivel anumit foarte încet şi abia după un timp oarecare. Acest fel de inhibiţie care ia naştere din excitaţia însăşi poate fi raportat la categoria de inhibiţie „internă" — după Pavlov" (Zdrodovschi).

Mai există însă şi un alt fel de inhibiţie internă, care apare atunci când două excitaţii externe sau interne acţionează concomitent, pentru obţinerea „priorităţii în organism în momentul respectiv" (Pavlov). Şi această varietate a inhibiţiei interne poate fi observată în imunologie. In experienţele făcute în laboratorul lui Zdrodovschi cu animale care posedau o reactivitate imunologică foarte mare faţă de anatoxina difterică şi faţă de cea tetanică, s'a dovedit că în cazul supraexcitării cu una dintre aceste substanţe apare o inhibiţie totală faţă de cealaltă. „Atunci când doi excitanţi imunologici neechilibraţi acţionează concomitent, excitantul mai puternic frânează acţiunea excitantului mai slab" (experienţele lui C. T. Haliapina şi A. A. Climentova).

O probă inversă, care dovedeşte reglarea funcţiei secretorii a sistemuluireticulo-histiocitar şi a imunogenezei de către sistemul nervos central, este blocarea funcţiilor corticale în timpul somnului provocat sau în hibernarea animalelor.

Dacă unui iepure pregătit cu injecţii de ser de cal îi administrăm o cantitate mică de ser în articulaţii, se produce o artrită alergică. Dacă însă serul este introdus la un alt animal, pregătit la fel dar adormit cu uretan, nu se mai produce nicio reacţie articulară. „Acelaş lucru şi la iepurii adormiţi, la care, spre deosebire de iepurii de control, după o inoculare subcutanată de stafilococi nu vom obţine un abces, nu se va forma o necroză după administrarea intradermică de toxină difterică, vaccinul nu va prinde, etc." (experienţele lui I. I. Ucitel).

Acţiunea vaccinurilor, care nu se exercită în timpul somnului, devine însă evidentă imediat după trezirea animalului (Ucitel). La rozătoarele aflate în stare de hibernare, şi care se dovedesc a fi imune faţă de virusul ciumei, se declară boala mortală după ce se trezesc (Gaischi).

In urma acestor cercetări şi observaţii, care dovedesc subordonarea proceselor imunologice, ce ţin de o ractivitate crescută a organismului, aceloraşi legi de inhibiţie ca şi alte procese de excitaţie obişnuită, ca şi în urma cercetărilor sale proprii, P. F. Zdrodovschi trage concluzia că, pentru a obţine o bună imunizare, trebue să se ţină seama atât de excitant (antigen), cât şi de intervalul dintre excitaţii, întrucât după faza de excitaţie imunologică urmează o fază de inhibiţie, o fază negativă. Aceste cercetări au o mare importanţă practică, permiţând o aplicare mai raţională în clinică a metodelor de vaccinare.

c) Demonstrarea cea mai convingătoare a influenţei activităţii nervoase superioare asupra funcţiilor sistemului reticulo-histiocitar o constitue lucrările recente în domeniul funcţiei celei mai caracteristice a acestui sistem, în domeniul fagocitozei şi coloidopexiei.

In lucrările experimentale ale cercetătorului sovietic S. S. Sacanian s'a apreciat acţiunea scoarţei cerebrale asupra sistemului reticulohistiocitar la câine prin modificarea capacităţii coloidopexice a acestui sistem, studiul funcţiei corticale fiind făcut prin metoda reflexelor condiţionate.

Vom insista asupra cercetărilor lui S. S. Sacanian, care cuprind mai multe serii de experienţe, întrucât rezultatele obţinute sunt foarte importante din punctul de vedere al problemelor discutate în această lucrare.

Scanned with OKEN Scanner

Intr'o primă serie de experienţe se dovedeşte influenţa durerii — fenomen ce însoţeşte aproape constant procesele patologice la care sistemul reticulo-histiocitar ia parte activă — asupra funcţiei fagocitare. Durerea este provocată prin descărcări electrice, iar fagocitoza este pusă în evidenţă prin proba funcţională cu roşu de Congo, pe care am descris-o în alt capitol. Se constată că durerea provoacă o inhibiţie accentuată a capacităţii coloidopexice a sistemului reticulo-histiocitar, demonstrată prin încetinirea considerabilă a dispariţiei colorantului coloidal din sânge.

In a doua serie de experienţe se utilizează durerea, excitant al cărui efect a fost astfel stabilit, ca excitant necondiţionat, asociind bătaia unui metronom cu frecvenţa 100 ca excitant condiţionat. După repetarea asocierii până la fixarea reflexului condiţionat dureros, aplicarea excitantului condiţionat singur determină aceeaşi inhibare a capacităţii coloidopexice a sistemului reticulo-histiocitar.

Pentru verificarea datelor obţinute, S. S. Sacanian cercetează într'o altă serie de experienţe acţiunea excitaţiei condiţionate dureroase negative. Pornind dela faptele stabilite de şcoala lui I. P. Pavlov, care dovedeşte că reflexele condiţionate pozitive se sting după un timp oarecare dacă nu sunt întărite periodic prin acţiunea excitantului absolut, şi că acest proces de stingere a reflexului condiţionat vechi este mai rapid când se formează un alt reflex condiţionat (de diferenţiere) utilizând acelaş excitant necondiţionat, autorul grăbeşte stingerea reflexului dureros pozitiv la câinii de experienţă, fixând un nou reflex în care excitantul absolut este tot durerea, iar cel condiţionat este un metronom cu o altă frecvenţă (200). In aceste experienţe, câinele nu mai reacţionează la primul excitant condiţionat (bătaia metronomului 100) prin inhibiţia funcţională a sistemului reticulo-histiocitar, dovedind că un reflex condiţionat dureros pozitiv neconsolidat se transformă într'unul negativ, fără acţiune asupra funcţiei sistemului reticulo-histiocitar.

Mergând mai departe, Sacanian a constatat apoi că la noul reflex condiţionat dureros de diferenţiere, în care excitantul condiţionat este metronomul 200, sistemul reticulo-histiocitar al câinelui răspunde printr'o inhibiţie funcţională mult mai accentuată decât aceea determinată printr'un reflex condiţionat dureros pozitiv; acest fapt este explicat de autor prin ipoteza că animalele erau sensibilizate la durere de primele experienţe de fixare a reflexului condiţionat dureros pozitiv.

O altă serie de experienţe cercetează acţiunea fenomenului invers, de inhibiţie a scoarţei cerebrale, asupra aceleiaşi proprietăţi a sistemului reticulo-histiocitar.

Intrucât somnul este, după I. P. Pavlov, un efect al inhibiţiei difuze a scoarţei, autorul studiază efectul narcozei. Se utilizează eter şi cloroform, pe fondul efectului morfinei, provocându-se astfel un somn liniştit şi cu o perioadă de excitaţie redusă la minim.

Concentraţia roşului de Congo din sânge scade în aceste experienţe, ceeace demonstrează că narcoza este urmată de o stimulare moderată a funcţiei fagocitare a sistemului reticulo-histiocitar. Această stimulare este constatată chiar în cazuri de blocaj al sistemului reticulo-histiocitar cu o cantitate mai mare de roşu de Congo; în aceste cazuri se observă o scădere a indicelui de roşu de Congo cu 10—14%, deci o stimulare a funcţiei fagocitare, într'un caz anihilând chiar complect efectul blocajului. Datele de mai sus lămuresc efectele narcozei asupra funcţiilor

Scanned with OKEN Scanner

sistemului reticulo-histiocitar, chestiune foarte puțin studiată în literatură și cu rezultate contradictorii: unii autori arătând că narcoticele înlătură inhibiția țesutului conjunctiv, pe când alții constată, dimpotrivă, o inhibiție a funcției sistemului reticulo-histiocitar cu creșterea indicelui de roșu de Congo în timpul anesteziei.

★

In sprijinul concluziilor lui S. S. Sacanian vin o serie de constatări clinice și terapeutice, care se încadrează în studiul efectelor somnoterapiei diferitelor afecțiuni. S'a constatat astfel că narcoza împiedică sau scade intensitatea reacțiilor alergice produse de diferite antigene, scade intensitatea proceselor inflamatorii locale, favorizează vindecarea plăgilor și a leziunilor trofice, toate fenomene în care sistemul reticulo-histiocitar joacă un rol însemnat.

Alte date în această problemă sunt aduse de cercetările făcute în pneumoconioze de N. Gh. Lupu și colaboratorii; încercând să determine prin narcoză modificări în funcțiile de fagocitoză, depunere, mobilizare și epurare ale macrofagelor pulmonare, autorii arată că în mod normal există un raport între cantitatea de celule în funcție macrofagică activă și cantitatea de particule care trebue fagocitate, raport reglat de un mecanism nervos sub dependența scoarței. In somnul experimental, deși după constatările autorilor mobilizarea macrofagelor ar fi insuficientă, crește foarte mult capacitatea coloidopexică a macrofagelor alveolei pulmonare, fapt care se încadrează pe linia cercetărilor lui S. S. Sacanian.

★

Experiențele de mai sus dovedesc în mod neîndoielnic un fapt: „dacă inhibiția narcotică a funcțiilor corticale se caracterizează printr'o stimulare a activității sistemului reticulo-endotelial, atunci în mod normal rolul scoarței este inhibitor" — scrie Sacanian. Importanța fiziologică a inhibiției exercitate de scoarță reiese deasemenea în mod evident: reglând gradul de acumulare în celula reticulo-endotelială printr'o acțiune inhibitoare, scoarța cerebrală evită într'o oarecare măsură blocajul care ar scoate temporar din funcțiune sistemul reticulo-histiocitar. Intr'adevăr, am arătat că în timpul narcozei fagocitoza crește, ducând chiar la fenomene dăunătoare organismului (în experiențele lui N. Gh. Lupu și colaboratorii, creșterea coloidopexiei în timpul somnului experimental duce la blocarea rapidă a celulelor și la distrugerea lor, cu punerea din nou în libertate a particulelor vătămătoare fagocitate). Prin urmare, „inhibiția corticală normală crecază condiții optime pentru o activitate normală a sistemului reticulo-endotelial" (Sacanian).

★

Din datele aduse în acest capitol reiese că lucrările care au cercetat rolul glandelor cu secreție internă, al enzimelor, al produselor de metabolism, al sistemului nervos vegetativ și al centrilor diencefalici în mecanismul de reglare a sistemului reticulo-histiocitar au pus în evidență numai verigi intermediare prin care se exercită un control mai complex, care adaptează permanent funcțiile multiple ale acestui sistem la condițiile existente în organism. Noțiunea unei astfel de adaptări este concretizată de I. P. Pavlov după cum urmează: ...„fiecare organ sau, mai

Scanned with OKEN Scanner

bine zis, fiecare celulă a unui organ se orientează în sfera organismului, adaptându-se activităţii numeroşilor săi conlocuitori, precum şi condiţiilor generale ale mediului intern al organismului"...

Din toate aceste cercetări reiese că funcţiile sistemului reticulo-histiocitar depind de activitatea nervoasă superioară.

★

Posibilitatea de a influenţa funcţiile sistemului reticulo-histiocitar, pe care au pus-o în evidenţă cercetările descrise mai sus, a avut drept urmare încercări de a modifica starea acestui sistem, cu scop terapeutic. In acest capitol vor fi amintite sumar acele încercări terapeutice care au avut ca preocupare modificarea stării fiziologice a sistemului reticulo-histiocitar sau a ţesutului conjunctiv în afecţiuni generale ale organismului, fără a descrie metodele de tratament utilizate în diferite stări patologice proprii acestui sistem.

Importanţa pentru organism a stării sistemului reticulo-histiocitar şi a ţesutului conjunctiv a făcut pe autori să încerce a-i modifica funcţiile chiar înainte de a se fi cristalizat o concepţie clară asupra modului de reglare a acestor funcţii (Bogomoleţ). In urma cercetărilor recente în această direcţie, pătrunse de principiile şcolii pavloviste (Zdrodovschi), se deschid astăzi noi perspective şi în terapeutică.

★

Un produs de secreţie al sistemului reticulo-histiocitar, utilizat în terapeutica afecţiunilor alergice, este „reticulina". Modul de acţiune al acestei substanţe nu este încă lămurit. Ceeace ne interesează în special aci nu este atât faptul că reticulina este un produs al sistemului reticulo-histiocitar, cât faptul că această substanţă s'a dovedit, în lucrări experimentale, a avea o influenţă puternică în primul rând asupra sistemului reticulo-histiocitar însuşi. Astfel, N. Gh. Lupu, C. Velican şi N. Santa, studiind acţiunea „reticulinei" asupra „dispozitivului de autoepurare" al plămânului la cobai, constată o stimulare a funcţiei acestui dispozitiv, o eliminare mult mai activă spre ganglionii hilului pulmonar a particulelor nocive inhalate. In afară de aceasta, autorii mai notează apariţia unui proces intens de hipertrofie a elementelor reticulo-histiocitare din întregul plămân, în special din septurile interalveolare şi din căile limfatice, precum şi tendinţa accentuată a acestor celule de a se desprinde de legătura lor sinciţială şi de a deveni macrofage libere, putând lua chiar aspectul de celule gigante multinucleate, în jurul cărora se formează aglomerări histiocitare, care iau aspectul unor mici focare de ţesut polimorf de granulaţie, cu fibroblaşti, limfocite, plasmocite.

Citãm aici aceste observaţii, întrucât, aplicate la problema pneumoconiozelor, ele „ar putea dă naştere şi perspectivei unei aplicaţii terapeutice, în sensul posibilităţii de a stimula capacitatea de autoepurare a plămânului la cei ce lucrează în condiţii de prăfuire intensă, în care concentraţia pe mm a particulelor de praf depăşeşte capacitatea normală a plămânului de autoepurare, şi mai ales la cei cu o capacitate subnormală de autoepurare a plămânului" (N. Gh. Lupu şi colaboratorii).

★

Un produs biologic care a prilejuit numeroase studii şi încercări terapeutice este „serul citotoxic antireticular" (S.C.A.) al lui Bogomoleţ.

Scanned with OKEN Scanner

Pornind dela ideea formulată de Mecinicov încă din 1900, că un țesut ar putea fi stimulat cu doze mici dintr'un antiser specific pentru acel țesut (după cum o substanță toxică are de cele mai multe ori o acțiune stimulantă dacă este utilizată în doze mici), Bogomoleț a încercat să provoace o activare a funcțiilor țesutului conjunctiv și reticulo-histiocitar, ambele cuprinse de autor sub denumirea de „sistem fiziologic al țesutului conjunctiv", cu ajutorul unui ser antireticular.

Injectând la cal un antigen preparat extemporaneu, din măduva oaselor și splină umană, țesuturi care conțin cea mai mare proporție de elemente reticulo-histiocitare, se imunizează animalul împotriva acestui antigen; acest fapt este controlat prin reacția de fixare a complementului, care dovedește apariția de citotoxine în ser, într'un titru de cel puțin 1/100.

Administrat în doze mari, acest ser este toxic, păstrând specificitatea pentru celulele sistemului reticulo-histiocitar; în doze mici, el exercită însă o acțiune stimulantă asupra acestui sistem și a țesutului conjunctiv.

Aceste fapte au fost verificate prin culturi de țesuturi de Cavețchi (1927) și de Goldfarb (1939), care au cultivat țesuturi animale, ca splină de șoarece sau de iepure. Timofeevschi și Benevolenscaia, lucrând pe culturi de țesuturi umane, au arătat că serul Bogomoleț, prezent în concentrații mari în mediul nutritiv, frânează creșterea fibroblaștilor umani, și că același ser în concentrații foarte mici stimulează creșterea acestor celule. Pe baza cercetărilor experimentale, serul citotoxic antireticular a găsit numeroase aplicări terapeutice în bolile favorizate de disfuncții ale țesutului conjunctiv; aceasta nu înseamnă însă că serul Bogomoleț ar constitui „un panaceu universal", așa cum accentuează N. Gh. Lupu, R. Brauner și I. Benedict. Deasemenea, rezultatele terapeutice favorabile obținute nu trebue interpretate în sprijinul concepției lui Bogomoleț asupra rolului primordial în organism al țesutului conjunctiv, concepție astăzi depășită.

Aplicând precoce tratamentul cu ser Bogomoleț în hipertensiunea arterială, Partoșnicov și Timofeevschi au avut rezultate bune, prin împiedicarea modificărilor presclerotice care favorizează permanentizarea hipertensiunii. Rezultate favorabile au avut și N. Gh. Lupu, R. Brauner și I. Benedict.

In alte afecțiuni, în care funcția plastică, fibriloformatoare și de reparare a plăgilor pe care o are sistemul reticulo-histiocitar și țesutul conjunctiv intervine în mod favorabil (ulcerul gastro-duodenal), Cavețchi a obținut rezultate foarte bune; deasemenea și autorii români citați mai sus. Aceeași funcție intervine în cel mai înalt grad în repararea fracturilor sau a plăgilor de război, cazuri în care rezultatele au fost foarte mulțumitoare (lucrările lui Oleg Bogomoleț asupra fracturilor, ale lui Limberg și Naiman asupra vindecării plăgilor prin arme de foc).

In fenomenele de apărare împotriva infecțiilor, sistemul reticulo-histiocitar și țesutul conjunctiv intervin, după cum am văzut, pe două căi: producerea de anticorpi și fagocitoza. Aceste fenomene pot fi favorizate și de serul citotoxic antireticular în doze stimulante. Varșamov și Leontiev au constatat creșterea titrului aglutininelor și hemolizinelor la iepurele tratat în acest mod; Naiman a apărat de moarte, cu ser citotoxic antireticular, 70% din șoarecii infectați cu *Sp. duttoni*, în timp ce

martorii au dat 100% cazuri mortale; Varşamov obţine rezultate bune în tratamentul abceselor pulmonare; Lupu şi colaboratorii, asociind acest tratament cu antibiotice şi benzoat de sodiu, obţin deasemenea rezultate favorabile.

In împiedicarea extinderii neoplasmelor sau a producerii metastazelor, lupta fiziologică a ţesutului conjunctiv este uşurată prin stimularea cu ser citotoxic antireticular (Bogomoleţ, Naiman, Cavetchi, Medvedeva, Lupu şi colaboratorii). Studiind în explantate de tumori umane acţiunea acestui ser, Timofeevschi şi Benevolenscaia arată că acţiunea cea mai puternică citotoxică a serului se exercită asupra sarcoamelor, tumori derivate din mezenchim, faţă de care serul citotoxic antireticular se comportă într'adevăr ca un antiser specific.

In studiile citate mai sus asupra pneumoconiozelor, N. Gh. Lupu, C. Velican şi I. Oargă au demonstrat că serul citotoxic antireticular activează capacitatea de autoepurare a plămânului de cobai mai mult decât reticulina; se constată o intensă transformare histiocitară a elementelor sinciţiale din reticulo-endoteliul pulmonar, din vasele limfatice şi din alveole şi prezenţa în cantitate mai mică de particule fagocitate, datorită accelerării eliminării lor către ganglionii hilului; dar, în afară de aceasta, serul citotoxic antireticular permite chiar eliminarea din plămân a aglomerărilor de pulbere (similare nodulilor pneumoconiotici) depuse în experienţele cronice.

Un indiciu clinic de activitate a serului citotoxic antireticular este monocitoza sanguină care urmează neutrofiliei iniţiale, în afecţiunile inflamatorii tratate cu această metodă.

★

Lucrările experimentale şi datele clinice de mai sus au rezolvat problema pusă de Mecinicov, arătând că se poate stimula funcţia unui ţesut cu doze mici dintr'un produs toxic pentru celulele sale.

Aceste lucrări l-au condus pe Bogomoleţ la formularea unei concepţii generale care a dat roadele terapeutice citate, dar care astăzi este depăşită. Intr'adevăr, Bogomoleţ considera ţesutul conjunctiv drept factorul cel mai important în organismul uman, factor de a cărui bună stare se leagă atât rezistenţa la infecţii şi boli degenerative, cât şi longevitatea, individul având vârsta ţesutului său conjunctiv. Ţesutul conjunctiv ar regla el însuşi activitatea altor ţesuturi.

In lumina celor discutate în legătură cu influenţa scoarţei cerebrale asupra funcţiilor sistemului reticulo-histiocitar, concepţia lui Bogomoleţ apare însă incomplectă, ea neîncadrând acest sistem în condiţiile organismului întreg, ale cărui modificări de mediu intern sunt la rândul lor condiţionate de modificările mediului extern.

Citäm în această privinţă, pentru orientare în studiul fiziologiei sistemului reticulo-histiocitar, unul dintre punctele expuse de S. S. Sacanian drept concluzii ale cercetărilor sale: „Funcţia fagocitară a sistemului reticulo-endotelial depinde de activitatea nervoasă superioară, ceeace denotă inexactitatea poziţiei lui Bogomoleţ, care atribue acestui sistem un rol de frunte în organism..."

Pentru a influenţa starea sistemului reticulo-histiocitar în scop terapeutic, se găsesc însă şi metode practice, fundamentate de concepţia nervistă expusă mai sus, cum ar fi somnoterapia, utilizată astăzi cu succes

Scanned with OKEN Scanner

în diferite stări patologice. Această metodă se bazează pe principiul inhibiției difuze a scoarței cerebrale, cu efect protector pentru organism. Nu este locul să insistăm aici asupra modului în care inhibiția corticală își exercită acțiunea — lucrând asupra irigației, a troficității țesuturilor, etc., — dar reamintim faptul că sistemul reticulo-histiocitar joacă un rol însemnat în procesele inflamatorii locale, în reacțiile alergice, în vindecarea plăgilor, adică tocmai în acele procese în care somnul provocat are un efect terapeutic neîndoielnic. „De aci rezultă, firește" — scrie S. S. Sacanian — „efectul narcozei asupra barierelor de apărare ale organismului în general și asupra funcției fagocitare reticulo-endoteliale în particular". Terapia prin somn poate deci constitui un tratament eficace și din punctul de vedere al subiectului nostru.

In ceeace privește secreția de anticorpi, influențarea acestei funcții a sistemului reticulo-histiocitar a constituit o preocupare permanentă a imunologiei, în căutarea unor metode mai eficace de vaccinare. Prin cristalizarea concepției dependenței funcționale a sistemului reticulo-histiocitar față de activitatea nervoasă superioară în urma lucrărilor lui Metalnicov și ale colaboratorilor săi, s'a trecut la o nouă interpretare a proceselor de secreție a anticorpilor. Urmarea practică a acestui mod de a vedea este aplicarea rațională a vaccinării, după principiile elaborate de P. F. Zdrodovschi, principii care constitue un exemplu pentru orientarea viitoare a terapeuticii în domeniul influențării sistemului reticulo-histiocitar cu scop terapeutic.

La baza acestei metode stă faptul că în cursul imunizării prin vaccinare, după faza de excitare imunologică provocată de antigen, urmează o fază de inhibiție. „Este caracteristic faptul că restabilirea reactivității imunologice a organismului poate fi însoțită de o creștere a excitabilității, deci în procesele imunologice se produce și faza de hiperexcitabilitate, atât de caracteristică pentru ieșirea din starea refractară" (Zdrodovschi).

Nu se poate deci obține o imunizare rațională decât dacă se alege bine timpul dintre două excitații. Alegând cu discernământ atât doza de antigen, cât și intervalul dintre injecțiile succesive din cursul imunizării, aceasta va fi mult mai eficace, imunitatea activă stabilită fiind mult mai puternică. Deasemenea, alegând just dozele și intervalele dintre injecții la revaccinare, organismul va reacționa cu o creștere a reactivității sale imunologice.

Reamintim aci, ca o posibilitate viitoare de utilizare în terapeutică, reacțiile de apărare în fața unor infecții mortale, crescute prin metoda reflexelor condiționate (vezi pag. 67).

★

Am văzut că există posibilitatea de a influența starea funcțională a sistemului reticulo-histiocitar, fie acționând direct asupra celulelor sale, fie acționând prin intermediul reglării lor funcționale, legată de activitatea nervoasă superioară. Cercetările în domeniul practic, al terapeuticii, sunt pe atât de puține pe cât sunt de numeroase lucrările „teoretice" asupra funcțiilor sistemului reticulo-histiocitar; este probabil că pe viitor vor da roade și în domeniul terapeuticii acele cercetări care, fundamentate de înțelegerea interrelațiilor sistemului reticulo-histiocitar cu celelalte țesuturi, organe și aparate, și în special cu sistemul nervos, vor căuta să utilizeze aceste legături pentru a stimula funcțiile îndeplinite și în mod normal de sistemul reticulo-histiocitar.

Scanned with OKEN Scanner

CONCLUZII

Din datele de fiziologie expuse în această lucrare reies câteva concluzii asupra felului în care credem că trebue să ne orientăm în studiul sistemului reticulo-histiocitar, pentru a putea aduce noi contribuţii la studiul său fiziopatologic şi pentru a ne apropia mai mult de o terapeutică fiziologică în sfera afecţiunilor în care intervine acest sistem.

Aceste concluzii au fost discutate pe larg la fiecare capitol în parte; subliniem totuşi aci câteva puncte mai importante din punct de vedere teoretic şi practic.

a) O concluzie care trebue accentuată este participarea largă a sistemului reticulo-histiocitar la procese fiziologice şi patologice de cea mai mare importanţă pentru organism, începând dela metabolismul normal şi până la apărarea organismului în conflictele sale cu factori din mediul extern, apărare realizată sub aspecte multiple, de apărare tisulară, apărare umorală, fagocitoză pe de o parte, reparare şi cicatrizare, pe de alta.

b) O altă concluzie este faptul că sistemul reticulo-histiocitar constitue o noţiune fiziologică şi biologică şi nu una morfologică; specializarea obişnuită a celulelor sale trebue înţeleasă ca o adaptare funcţională la factorii de mediu constanţi şi nu ca o specificitate celulară datorită originii embriologice a celulelor. Transformările funcţionale multiple întâlnite în acest sistem permit considerarea sa ca o stare funcţională pe care o pot lua diferite celule sub influenţe diferite.

c) Factorii care intervin în provocarea acţiunii sistemului reticulo-histiocitar, factorii care îl stimulează sau îl inhibă, care provoacă transformările funcţionale ale celulelor din stare pasivă în stare activă, sau a altor celule — embriologic diferite de mezenchim — în stare histiocitară, sunt *factorii de mediu*. După cum factorii de mediu sunt interni sau externi, organismul răspunde prin funcţiile sale metabolice şi citoplastice, sau prin cele de apărare.

d) In dobândirea rezistenţei faţă de infecţii, care constitue un reflex de adaptare la mediul extern, la care participă în mod activ sistemul reticulo-histiocitar, organismul uman foloseşte toate ţesuturile şi toate sistemele, dar în special pe acelea cu activitatea cea mai evoluată — sistemul nervos central şi scoarţa cerebrală. Legătura dintre aceste sisteme şi ţesuturi este foarte strânsă, putându-se constata o reglare perfectă a diferitelor lor funcţii; date experimentale permit considerarea unei dependenţe a funcţiilor sistemului reticulo-histiocitar de activitatea nervoasă superioară.

Aceste fapte ne lasă să întrevedem posibilitatea influenţării sistemului reticular histiocitar în clinică, cu scop terapeutic.

★

Aceste câteva puncte lămuresc, credem, modul în care trebue privit sistemul reticulo-histiocitar din punct de vedere funcţional, integrat la justa lui valoare în biologia organismului, suferind influenţa altor ţesuturi şi în special a ţesutului nervos, pentru adaptarea continuă a organismului la modificările mediului intern şi extern.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

ABRICOSOV A. I. — Anatomie Patologică. Partea Specială. Medghiz 1950, trad. Editura de Stat pentru Literatura Ştiinţifică, 1952.

AIZENBERG-TERENTIEVA E. I. — Sângele normal al omului în explantat. *Arhiv patologhii*, 2, 1951.

AIZENBERG-TERENTIEVA E. I. — Sângele bolnavilor de hemocitoblastoză în explantat. *Arhiv patologhii*, 2, 1951.

ALEXEEV G. A. — Patogenia şi diagnosticul diferenţial al bolii hemolitice în legătură cu indicaţiile pentru splenectomie. *Clinicescaia Mediţina*, 27, 8, 1949.

ALEXEEV G. A. — Hematopoieza în lumina datelor contemporane. *Clinicescaia Mediţina*, 5, 1952.

ALPERIN M. P. — Tabloul sanguin şi medular în hepatita parenchimatoasă. *Terapevticeschii Arhiv*, 1, 1949.

ARINCHIN M. L. — Despre unele probleme ale hematologiei contemporane. *Sov. Med.*, 7, 1948.

ANICICOV N. N. — Câteva rezultate ale cercetărilor în domeniul patologiei infecţioase şi vasculare. Trad. *Rev. St. Med.*, 4, 1949.

BÂCOV C. M. — Scoarţa cerebrală şi organele interne. Ed. de Stat pentru Literatură Ştiinţifică, ediţia a II-a 1952.

BAIŞEVA-ZEINALOVA G. H. — Evoluţia blocării sistemului reticulo-endotelial a oligocitemiei şi hidremiei în malarie. *Clin. Med.* 5, 1950.

BEIER V. A. — Contrib. la problema reglării centrale a hematopoiezei. *Clinicescaia Mediţina*, 9, 1950.

BELENCHI G. S. — Despre rolul sistemului nervos în reglarea structurii morf. a sângelui periferic. *Clin. Med.* 9, 1950.

BENETATO GR. şi colab. — Rolul S. N. C. în elaborarea anticorpilor. *Bul. Ştiinţific al Acad. R.P.R.*, II, 3, 1950.

BESSIS M. — Contribuţii la studiul citologiei sanguine. *Revue d'Hématologie*, T. I., 1, 1946.

BESSIS M. şi SCEBAT L. — Studiul celulelor din seria plasmocitară. *Rev. Hémat.*, T. I., 4, 1946.

BESSIS M. — Studiul anatomic şi fiziopatologic al diferitelor forme de boală hemolitică a nou născutului. *Rev. Hémat.* T. I., 3, 1946.

BESSIS M. — Studiu asupra icterului hemolitic experimental prin injectarea şi ingerarea de antiser. *Rev. Hémat.*, T. II, 1, 1947.

BIANU G. — Funcţiile splinei şi splenectomia. *Rev. Ştiinţelor Medicale*, 4, 1949.

BRĂTIANU S. I. — Sistemul reticulo-endotelial. Edit. Fac. Medic. Buc., 1931.

BRENER V. — Contrib. la studiul anemiilor hemolitice acute. *Clinicescaia Mediţina*, 4, 1949.

CASIRSCHII I. A. — Treizeci de ani de hematologie sovietică. *Medicina Română*, III, 21, 1948.

CAZAL P. — Puncţia-biopsie a ficatului în patologia sanguină. *Le sang*, 9, 1948.

CAZAL P. — Consid. generale asupra hemoblastozelor. Reticuloza histio-monocitară şi leucemiile cu monocite. *Sem. Hôpit.*, 24, nr. 25, 1948.

CHIRIUCHINA A. I. — Serul citotoxic antireticular în lepră. Medghiz, 1946.

CRĂCIUN E. C., PAPAZOL A. şi URSU AL. — Reticuloză experimentală prin raze X. *Arch. Roum. de Path. Exp. et de Microbiologie*, VI, 3, 1933.

CRĂCIUN E. C. — Asupra ţesutului hemato-conjunctiv. *Bul. Acad. Med. Buc.*, 1, 1936.

CROIZAT P. şi colab. — Studiu anatomo-clinic şi chimic asupra unui caz de boală Marchiafava-Micheli. *Le Sang*, 4, 1948.

CROIZAT P., FAVRE-GILLY J. — Problema fibrinopeniilor. *Le Sang*, 9, 1948.

DUBOIS-FERRIÈRE H. — Geneza şi funcţia plasmocitelor. *Le Sang*, 8, 1948.

DREYFUSS B. — Consideraţii critice asupra reticulozei histiocitare acute cu evol. malignă, sau reticuloza histio-monocitară. *Rev. Hémat.*, T. 4, 1, 1949.

DUMANSCHI A. V. — Coloizii. Editura de Stat, 1949.

ESKENASY AL. — Antagonismul tiro-splenic în hematopoieză. *Med. Rom.*, II, 24, 1947.

ESKENASY AL. — Reglarea neurovegetativă a hematopoiezei. *Rev. Şt. Med.*, 1—2, 1948.

ESKENASY AL. — Controlul endocrin al hematopoiezei. *Rev. Şt. Med.*, 1, 1949.

ESKENASY AL. — Specificitatea celulară, o dogmă care se clatină. *Med. Rom.*, IV, 2, 1949.

ESKENASY AL. — Anemiile. Editura de Stat pentru Literatură Ştiinţifică, 1952.

FARBER V. B. — Mielograma normală. *Terapevticeschii Arhiv*, 3, 1950.

GOLĂESCU M., VASILESCU S., TOFAN N. — Contrib. la studiul formării locale de anticorpi. Cercetări în tifosul exant. *Bul. Şt. Acad. R.P.R.*, II, 7 Iulie 1950.

GOLĂESCU M., ANGELESCU M., ENESCU R., PAVALACHE A. — Contrib. la studiul formării locale de anticorpi. Cercetări în febra tifoidă. Ibid., II, 7, 1950.

GORDIENCO A. N., FISCENCO L. — Rolul sinului carotidian în producerea anticorpilor. Habarovsc. Ref. în *Med. Rom.*, III, 15, 1948.

Scanned with OKEN Scanner

GRÜNSPAN M. — Acţiunea substanţelor coloidale electronegative asupra activităţii funcţionale a S.R.E. *Rev. Şt. Med.* (Med. int.) 2—3, 1952.
GUDOVICI R. P. — Proba subvitală cu roşu de Congo la copiii reumatici. *Voprosî pediatrii ohrani materinstva i detsva*, vol. 18, 2, 1950.
HEILMEYER L. — Sângele (In „Tratat de Fiziopatologie", trad. Buc., 1947).
HOLMGREN H., WILAENDER O. — Contrib. la studiul chimiei şi funcţiei mastocitului lui Ehrlich. *Zeitschrift fur Mikr. Anat. Forsch.*, 42, 242, 1937.
IAGNOV S., VLAD A., DUMITRESCU M. — Valoarea probei ventuzei pentru cercetarea monocitozei. *Med. Rom.*, IV, 10, 1949.
IANOVSCHI D. N. — Teoriile asupra hematopoezei. *Clinicescaia Mediţina*, 11, 1949.
JANBON M., BERTRAND L., MIROUZE J. — Afibrinemie acută şi avitaminoză C reversibile în cursul unei limfoblastoze dicriptoleucozice. *Le Sang*, 9, 1948.
KELEMEN A. — Uretanul. *Le Sang*, 1, 1948.
LEPEŞINSCAIA O. B. — Origina celulelor din substanţa vie şi rolul substanţei vii în organism. *Edit. Acad. R.P.R.*, 1952.
LUPU N. GH., BRAUNER R., BENEDICT I. — Câteva rezultate ale tratamentului cu ser antireticular citotoxic (Bogomoleţ). *Analele Rom.-Sov.*, vol. II, nr. 12, 1948.
LUPU N. GH., VELICAN C., SANTA N. — Despre dispozitivul de autoepurare al plămânului. *Bul. Şt. Acad. R.P. R.*, T. II, nr. 2, Febr. 1950 şi Ibid. T. II, nr. 4, Apr. 1950.
LUPU N. GH., VELICAN C., SANTA N., OARGĂ I. — Fumul de tutun ca factor etiologic al pneumoconiozelor. Ibid., II, 7, 1950.
LUPU N. GH., VELICAN C., SANTA N. — Acţiunea reticulinei M asupra dispozitivului de autoepurare al plămânului de cobai. Ibid., II, 4, 1950.
LUPU N. GH., VELICAN C., OARGĂ I. — Serul citotoxic antireticular în terapeutica pneumoconiozelor. Ibid., II, 7, 1950.
MACAVEI I. — Sistemul reticulo-endotelial. *Actualităţi de Patol. Med.*, Cluj, 1948.
MAIER N., DELEANU M. — Perspectivele imunologiei în lumina concepţiei pavloviste. *Rev. Şt. Med.*, 2, 1951.
MARCHALL G., MALLET L. — Plasmocitoza canceroasă. *Le Sang*, 7, 1948.
MAURI C. — Achiziţii experimentale recente în leucemie. *Gazeta degli Ospedali e delle cliniche*, 1947, 47, 11.
MARINONE G. — Chestiuni nerezolvate, vechi şi noi, în leucopoieza bazofilă la om. *Haematologica* (*Archivio*), 35, 1951, fasc. 7.
MASLOV M. S. — Boli de copii. Ed. de Stat, 1950.
MAS y MAGRO F. — Sistemul hematopoietic. *Le Sang*, 9, 1948.
MAXIMOV A. A. şi BLOOM W. — Manual de histologie. Ed. Saunders, 1948.
MEDVEDEVA N. B. — Despre influenţa serului antireticular citotoxic asupra modificărilor senile din ţesuturi. *Arhiv patologhii*, 3, 1947.
MELCZER N. — Patogenia originii cancerului: rolul cancerogenopexiei şi cancerogenemiei. *Sem. Hôpit.*, 63, 1950.
MIHAILOV F. A. — Despre anticorpii împotriva elementelor proprii. *Clinicescaia Mediţina*, 11, T. 26, 1948, p. 91.
MOREL R. — Plasmocite şi pseudoplasmocite medulare în neoplazii. *Le Sang*, 9, 1949.
NICOLAU C. T. — Contribuţia splenectomiei la terapeutica bolii Werlhof. Comunicare Soc. Med. C.F.R., 1947.
NICOLAU C. T. şi BIANU G. — Leucemia cu bazofile. Comunicare Soc. Ştiinţelor Medicale, Buc., 1951.
NICOLAU C. T. şi BIANU G. — Boala Gaucher, consideraţii în legătură cu un caz. *„Studii şi cercetări hematologice"*, 1952.
OIVIN I. A., BASOC M. I. şi OIVIN V. I. — Importanţa examenului electroforetic al proteinelor din serul sanguin pentru clinica medicală. *Clinicescaia Mediţina*, 4, 1951.
ROHR K. — Albumine şi reticulul măduvei oaselor. *Helv. Med. Acta* 5, 1948.
ROHR K. — Inflamaţia interstiţială cronică a măduvei oaselor. *Le Sang*, 8, 1948.
ROHR K. — Măduva oaselor la om. Stuttgart, 1949.
RUSESCU A. şi colab. — Cercetarea funcţiei ţesutului conjunctiv prin injecţia intradermică cu albastru de tripan (proba Caveţchi) în afecţiunile copiilor. *Rev. Şt. Med.* (Med. int.), 10, 1951.
SACANIAN S. S. — Influenţa scoarţei cerebrale asupra funcţiei fagocitare a sistemului reticulo-endotelial. *Clinicescaia Mediţina*, 2, 1951.
SAHAROV P. I. — Reacţia Weil-Felix în serul sângelui capilar şi venos. *Sovetscaia Mediţina*, 3, 1948.
SAHAROV P. şi GUDCOVA E. I. — Etiologia şi diagnosticul mononucleozei infecţioase. *Vestnic O.R.L.*, 4, 1948.

Scanned with OKEN Scanner

SANDOR G., WEIL-FAGE J. CH. — Un test nou de fiziopatologie: fişa reticulo-endotelială. *Presse Méd.* 3, 1951.
SEHONIN I. P. — Indicatorii hemo-morfologici ai stării funcţionale a ţesutului conjunctiv. *Bul. Biol. şi Med. Exp.* Moscova 6, 1945, p. 5356.
STASI Z. N. — In privinţa evaluării testelor pentru determinarea acţiunii fiziologice a ţesutului conjunctiv. *Clinicescaia Mediţina*, 7, 1948, p. 92.
STRUCOV A. I. — Învăţătura fiziologică a lui I. P. Pavlov în anatomia patologică sovietică. *Arhiv. patologhii*, 6, 1951.
TAREEV E. M. — Caracterizarea clinică a insuficienţei hepatice. Sov. Med. 7, 1948.
TARNOGRADSCAIA B. S. — Examenul funcţional al S.R.E. la copii cu ajutorul metodelor de colorare. *Voprosî pediatrii ohrani materinstva i detsva* 1, 1949.
TEMPKA TADEUSZ, ALEXANDROWICZ IULIAN, TILL M. — Tiroidograma. *Le Sang*, 6, 1948.
THOMAS J. A. — Concepţie asupra sistemului reticulo-histiocitar. Reglarea stării histiocitare şi specificitatea celulară. *Rev. Hémat.*, T. 4, 4, 1949.
TIMOFEEVSCHI A. D. şi BENEVOLENSCAIA S. — Limfocitul, monocitul şi mieloblastul din sângele normal şi leucemic al omului. *Arhiv patologhii*, IX, 3, 1947.
TIMOFEEVSCHI A. D. — Explantarea tumorilor umane. Ed. de Stat, 1949.
TRAVERSO R. — Contrib. la studiul afecţiunilor de sistem ale reticulo-endoteliului. *Haematologica (Archivio)*, vol. 34, fasc. 10, 1950.
VALDMAN V. A. — Proba ventuzei. *Clinicescaia Mediţina*, 26/2, p. 32, 1948.
VALDMAN V. A. — Endotelioza reumatismală şi proba ventuzei. *Clinicescaia Mediţina*, 1, 1952.
VALENTINOVICI A. A. — Modificările capacităţii de reacţie a organismului la copii în unele procese patologice. *Voprosî pediatrii i ohrani materinstva i detsva*, 1, 1949.
VASILIU TITU. — Bolile şi sindromele aparatului hemo-reticuloendotelial. Cluj, 1946.
ZILBERMAN B. N. — Coma malarică. „*Clinicescaia Mediţina*", 1, 1949, trad. Bibl. An. Rom.-Sov., 26, 1950.
ZDRODOVSCHI P. P. — Imunologia şi patologia infecţioasă privită în lumina învăţăturii fiziologice a lui I. P. Pavlov despre nervism. *Clinicescaia Mediţina*, 3, 1951.

Scanned with OKEN Scanner

CORELAŢIILE OSTEO-MEDULARE*

dr. ALEXANDRU ESKENASY

Introducere 80
Desvoltarea istorică a osului şi măduvei 81
Relaţiile histofiziologice dintre os şi măduva hematogenă 81
Relaţiile histo-fiziopatologice dintre os şi măduva hematogenă (osteopatiile mielogene şi mielopatiile osteogene) 88
Concluzii 94

INTRODUCERE

Corelaţiile dintre măduva hematogenă şi os au fost considerate multă vreme ca simple relaţii de vecinătate, de conţinut şi conţinător. In acest spirit virchowist, tratatele de specialitate consideră încă în mod izolat problemele măduvei şi ale osului. Un exemplu tipic de acest mod de a vedea faptele este însuşi tratatul de anatomie patologică apărut sub conducerea lui Lubarsch şi Henke, în care, în cele patru volume închinate osului, legătura cu măduva este citată numai accidental şi numai prin prisma relaţiilor dela conţinut la conţinător. Nu se studiază astfel deloc influenţa pe care o exercită leziunile osului asupra desvoltării funcţiilor medulare şi, vice-versa, nu se ia de loc în considerare rolul modificărilor histo-funcţionale ale măduvei în fiziopatologia osului. Chiar autorii care încearcă să atingă această problemă, ca Leriche, se mulţumesc să vadă în măduvă un ţesut conjunctiv oarecare, în care factorul important este vasul şi numai vasul.

Problema corelaţiilor dintre conţinut şi conţinător nu este nici ea chiar atât de simplă cum este considerată de obicei. Aspectul teleologic pe care îl îmbracă considerentele unor autori nu este cu nimic justificat. Nu există nicio raţiune suficientă pentru a explica situaţia măduvii în interiorul osului numai prin necesitatea de a fi apărată.

Este deasemenea dificil de găsit raţiunea pentru care un organ atât de important ca măduva hematogenă se găseşte inclus într'un spaţiu atât de strâmt, în timp ce ţesutul limfatic — în opoziţie cu cel mieloid — este ubicvitar în organism.

Cercetările de morfologie comparativă ale lui A. A. Zavarzin, care au urmărit problema relaţiilor dintre ţesutul conjunctiv şi sânge, au arătat că, în scara animală, elementele sanguine apar permanent ca derivate din celulele conjunctive nediferenţiate. In evoluţia sa, ţesutul conjunctiv, sub influenţa variabilă a factorilor de mediu, suferă procese de diferenţiere diferite după timp, localizare, chimism, etc. Apare astfel ca un fapt definitiv câştigat că, sub influenţa unor asemenea factori, elementele histiocitare se diferenţiază în celule cu potenţial hematopoietic, acest mod de evoluţie întâlnindu-se în toată viaţa individului. In acelaş timp, fibroblaştii evoluează spre un potenţial cu predominanţă osteogen. Dacă ţinem seama de achiziţia recentă a „stărilor histiocitare", care demonstrează că sub influenţa factorilor de mediu şi în special a mediatorilor chimici de tipul colinei se produc în orice ţesut transformări ale elementelor celulare, cu evoluţie histiocitară morfologică şi funcţio-

* Lucrare făcută în Laboratorul de Anatomie patologică şi hematologie din Institutul de Ftiziologie, Bucureşti, 1952.

nală, și dacă avem în vedere frecvența osificărilor heterotope în organism și relativa ușurință cu care se pot produce ele experimental, osificări în cursul cărora apare de regulă și măduva hematogenă, problema corelațiilor osteo-medulare, destul de localist studiată încă, începe să devină o problemă cu caracter de generalitate și de o importanță teoretică și practică de netăgăduit.

Faptul că în cursul evoluției organismelor animale, organul hematopoietic principal apare la un moment dat inclus în scheletul osos, nu poate fi explicat prin teza vitalistă a necesității apărării unui țesut fragil printr'unul rezistent. Această necesitate, dacă ar fi existat, ar fi trebuit să fie valabilă și pentru alte parenchime fragile cu desvoltare mare, ca splina și ficatul, care nu sunt cu nimic mai rezistente decât măduva hematogenă și care nu se găsesc situate într'o carapace apărătoare similară.

Toate aceste fapte demonstrează sau în orice caz trebue să oblige cercetătorii să caute explicații mai plauzibile și să descopere factorii care fac ca măduva și osul să se găsească într'o vecinătate atât de strânsă, să urmărească aspectele acestei situații de vecinătate în diferitele condiții de desvoltare histo-fiziologică normală și patologică.

Examenul realist-științific al relațiilor dintre os și măduvă, desvoltarea lor istorică comună, influențele reciproce în stare normală și patologică, reprezintă baze materiale pentru studiul fiziopatologic al corelațiilor osteo-medulare într'o lumină nouă, opusă celei virchowiste.

DESVOLTAREA ISTORICĂ A OSULUI ȘI A MĂDUVEI

Pentru a putea urmări modificările fiziologice și patologice ale raporturilor dintre os și măduvă și ale acestora cu organismul este necesar să se treacă pe scurt în revistă desvoltarea istorică în organism a acestor două formațiuni.

Pe scara animală, elementele hematopoietice sunt mult mai vechi decât osul, care nu apare decât la vertebrate. Elementele hematopoietice nu au toate funcțiile celor similare dela vertebrate, fiind la început doar factori mezenchimali, activi în procesul de digestie, intervenind în relațiile cu mediul extern. In desvoltarea acestei funcții ele ajung să conțină pigment respirator abia la anelide și moluște. In ceeace privește origina acestor elemente, ea este localizată multă vreme în mezenchimul difuz, pentru ca abia mai târziu pe scara animală ele să fie produse în elementele mezenchimale din ficat și din organul hepatopancreatic, ca la moluște. Odată cu apariția splinei în scara animală, aceasta preia o parte importantă din procesul hematopoietic. In momentul apogeului hematopoezei hepato-lienale, care reprezintă localizarea fetală prin excelență a formării elementelor sanguine, apare, prin diferențierea conjunctivului, un organ hematopoietic, apariție care coincide pe scara zoologică cu trecerea la vertebratele cu schelet osos; acest organ caracterizează viața postfetală a mamiferelor și devine substratul hematopoiezei celei mai diferențiate, al hematopoiezei medulare.

In momente diferite pentru diversele părți ale scheletului cartilaginos, celulele conjunctive tinere din pericondrul profund dela nivelul punctelor de intrare în cartilaj a vaselor sanguine se multiplică și se transformă în elemente osteogene și în elemente medulare, care formează un

țesut medular periferic. Asemenea noduli osteogeni și medulogeni se observă și în evoluția ulterioară a osului, mai ales la nivelul zonelor de activitate intensă dela joncțiunea osteo-medulară (Eskenasy), apărând ca factori de bază în formarea și evoluția țesutului osteoid și a măduvei din vecinătate. Acești noduli dens-celulari, observați de noi la joncțiunea osteo-medulară în oasele cu neoformație osteoidă intensă, par să reprezinte puncte de origină în procesele determinante ale neoplaziilor medulare cu tendință osteogenetică (sarcoame osteogenetice, etc.).

Dela nivelul acestei formațiuni pericondrale pornesc ulterior muguri conjunctivo-vasculari, care străbat coaja osoasă subperiostică abia formată și ajung la nivelul punctului de osificare apărut în diafiză. Aci mugurii conjunctivo-vasculari sapă canale în substanța fundamentală a cartilajului, după ce au perforat în prealabil capsulele celulelor cartilaginoase. Celulele conjunctive ale mugurilor se diferențiază în elemenete osoase — osteoblaști și osteoclaști — și în elemente medulare, care formează *măduva primitivă*.

Procesele care au ca rezultat formarea măduvei par să fie datorite unor factori inductori, fermentativi sau chimici, care pornesc, în orice caz, din osificarea encondrală. Apariția acestor factori ar avea ca substrat produsele de distrucție a cartilajului, produse care modifică compoziția fizico-chimică a țesutului și determină geneza măduvei primitive din elemente conjunctive nediferențiate.

In ceeace privește osificarea endoconjunctivă și apariția elementelor hematopoietice la acest nivel, cercetările lui Leriche și Policard par să demonstreze că în acest caz osteogeneza normală nu are la bază o activitate osteogenă a unor osteoblaști diferențiați din elementele fibroplastice ale conjunctivului, ci osul se formează în urma unei infiltrații edematoase a substanței fundamentale a țesutului conjunctiv, cu neoformare de fibrile, calcificare ulterioară și diferențiere hematopoietică a elementelor interfibrilare. Acest proces s'ar petrece sub influența factorilor de mediu, în special loco-regionali. Aceste fenomene se observă curent în cursul proceselor patologice, când la nivelul endostului osteoblaștii apar măriți de volum, deși ei nu par să participe la procesul de apoziție osoasă, care în acest caz se face în special pe seama elementelor endostale depinzând de măduvă și nu de os. In cursul acestor procese, mărirea volumului osteoblaștilor, la granița dintre os și conjunctiv, reprezintă modificări ale elementelor mezenchimale diferențiate care se hipertrofiază reacțional la osteogeneza din vecinătate.

Desvoltarea în timp a acestui organ complex care este osul conținând măduvă hematogenă sau țesut cu potențial hematopoietic a putut fi urmărită și în cursul unor cercetări experimentale.

Astfel, cercetările de osteogeneză experimentală au arătat că, în cursul desvoltării osului care va conține țesut mieloid, apariția acestuia din urmă este totdeauna precedată de formarea țesutului osos. Este foarte probabil ca în cursul osificării encondrale sau endoconjunctive să apară treptat noi condiții de mediu, care să determine evoluția elementelor nediferențiate încă, sau poate chiar și a celor în curs de diferențiere, în cu totul altă direcție. In aceste noi condiții de desvoltare, elementele situate mai central ar căpăta un potențial de evoluție hematogen hemocitoblastic, în timp ce elementele periferice ar dobândi unul osteogen, osteoblastic și osteoclastic.

Scanned with OKEN Scanner

Acest proces are oarecare similitudini cu cel care se petrece în cursul desvoltării embrionului, când elementele din interiorul blastulei se diferențiază entodermic, spre deosebire de cele exterioare care se diferențiază ectodermic. Evoluția deosebită a acestor elemente inițial nediferențiate morfo-funcțional, corelațiile dintre ele, determină noi condiții de mediu intern, în prezența cărora, în substanța vie acelulară dintre ectoderm și entoderm, apar noile elemente ale mezenchimului primitiv.

Un proces similar de diferențiere se petrece în insulele sanguine ale lui Volf și Pander, în care elementele centrale evoluează hemocitoblastic, în timp ce din diferențierea celor periferice iau naștere celulele endoteliale care formează peretele vascular.

Demonstrarea existenței unor factori mielotropi de origină osoasă a fost făcută de cercetările lui Röhlich-Verémy, care au arătat că substanța osoasă joacă un rol important în desvoltarea măduvei roșii.

După îndepărtarea experimentală a măduvei roșii hematogene din oasele lungi ale iepurelui, în canalul medular golit apare un țesut de granulație, plecat în special din țesutul conjunctiv reticular perivascular din canalele sistemelor haversiene. Acest țesut de granulație, care va demonstra ulterior un potențial viu, atât osteogen, cât și hematogen, este format la început din celulele nediferențiate stelate sau ușor alungite și din histiocite, care, timp îndelungat, manifestă o activitate fagocitară intensă.

După câteva zile dela umplerea canalului medular de către țesutul de granulație neoformat, din el se diferențiază fibrile fine de reticulină și pe alocuri se produce o metaplazie osoasă. Țesutul osos neoformat se prezintă sub forma unor trabecule subțiri, ramificate, care în această vreme împart țesutul de granulație în ochiurile unui țesut spongios osos dens. In această fază, ochiurile intertrabeculare conțin un țesut fibrilar fin în care se găsesc numeroase vase largi cu pereți subțiri. Sub influența hiperemiei de vecinătate, viața trabeculelor osoase este foarte scurtă: imediat după formare începe resorbția lor, care are un caracter osteolitic net, osteoclaștii practic lipsind.

In acest moment morfo-funcțional apar în ochiurile țesutului spongios primele elemente ale țesutului mieloid care se înmulțesc rapid și care diferențiază eritrocite și granulocite. Astfel, resorbția trabeculelor osoase merge paralel cu umplerea cavităților cu țesut mielogen. Intre timp, în acesta se diferențiază capilare și sinusoide, formându-se un țesut identic cu măduva roșie hematogenă.

Fenomene similare de formare a măduvei roșii hematogene se observă și în osteogeneza heterotopă experimentală, de exemplu prin implantare de mucoasă vezicală în mușchi. Iar în ceeace privește caracterul secund al desvoltării măduvei hematogene pledează experiențele de îndepărtare a măduvei hematogene din canalul medular, în cursul cărora regenerarea se face în primele 9 zile pe seama elementelor reticulare endostale și abia între a 12-a și a 17-a zi se desvoltă primele insule mieloice.

Din urmărirea acestei evoluții apare clar, pe de o parte, corelația dintre os și măduvă în procesul lor comun de desvoltare istorică și, pe de altă parte, rolul jucat de evoluția țesutului osos în formarea măduvei hematogene. Devine astfel clar că, în procesul de diferențiere hematopoietică a țesutului de granulație, un moment determinant este reprezentat de resorbția trabeculelor osoase. Pare din ce în ce mai probabil

Scanned with OKEN Scanner

că resorbția osoasă, fapt observat și în alte condiții, pune în libertate substanțe care modifică determinismul osteogen al elementelor componente ale țesutului de granulație, schimbând sensul evoluției lor. Dar, așa cum se va vedea mai departe, procesul de resorbție osoasă nu este univoc, elementele nediferențiate ale măduvei hematogene jucând — în anumite momente fiziopatologice — un rol osteogen predominant.

RELAȚII HISTOFIZIOLOGICE INTRE OS ȘI MĂDUVA HEMATOGENĂ

In osul format, măduva își păstrează capacitatea sa hematopoietică, la copil în totalitatea oaselor, pe când la adult numai în oasele scurte și late și în epifizele oaselor lungi. Intre măduva galbenă, grasă și cea roșie, hematogenă, există un echilibru constant, care are la bază existența concomitentă a celor două faze histofuncționale ale sistemului reticulo-histiocitar, cea metabolică și cea hematopoietică. In acest echilibru se pare (Melnicenco) că funcția metabolică, pexică, are un rol pregnant, apariția hematopoiezei fiind determinată de diminuarea pexiei lipidice, de diferențierea elementelor reticulare care înglobaseră grăsimi. Acest proces cunoaște o componentă importantă neuro-vasculară, realizată prin acțiunea vasomotorilor asupra arteriolelor și capilarelor, ceeace determină producerea hiperemiei, și una neurogenă, trofică, directă asupra măduvei (Lavrentiev, Iaroșevschi). In procesele inverse, când, sub influența unor factori diverși, hematopoieza diminuă, elementele reticulare se încarcă din nou cu grăsimea de aport, ca și cu resturile lipidice provenite din distrucția elementelor hematopoietice. In funcție de factori încă nedeterminați, dar în care vârsta, cu componentele ei neuro-umorale, pare să joace un factor prim, se produce și evoluția fibroasă a măduvei hematogene, cu creșterea fibrilogenezei, atât de origină celulară reticulo-histiocitară, cât și necelulară din substanța fundamentală. Dar, indiferent de origină, fibrilele argentafine de reticulină astfel formate suferă rapid un proces de paraplazie colagenă, cu formarea unei măduve fibroase paucicelulare, hipoplazică-aplazică, de astădată practic ireversibilă.

Aceste diferite aspecte histofuncționale pe care le ia măduva în cursul evoluției sale intraosoase se întâlnesc adeseori concomitent — mai ales la indivizii în vârstă — în oasele ale căror cavități medulare, canaliculare sau nu, și-au păstrat lumenul deschis.

Astfel, măduva ocupă canalul medular central al oaselor lungi, spațiul canalelor haversiene, precum și ochiurile spongioaselor epifizare și ale diploelui oaselor late și scurte (aceste ochiuri, de altfel, nu sunt, morfo-funcțional, decât tot niște canale haversiene, mult lărgite).

In aceste spații, largi sau strâmte, în jurul unei arteriole sau al unui precapilar se găsesc elemente reticulare în număr variabil, formând măduva centrală, cea haversiană sau cea spongioasă. Aceste elemente perivasculare ocupă de obicei întregul spațiu, continuându-se practic fără întrerupere cu elementele celulare care formează endostul. Reticulul fibrilar, element structural de bază al măduvei se întinde până la nivelul endostului, unde, căzând perpendicular sau ușor oblic pe lama osoasă, pătrunde între fibrele colagene ale substanței fundamentale osoase, ne mai putând fi urmărite nici chiar la mică distanță dela suprafață.

Scanned with OKEN Scanner

In propagarea intracanaliculară a procesului tuberculos care constitue medulo-haversita bacilară hematogenă, destinderea și ruperea reticulului fibrilar, care leagă vasul de peretele osos, se petrec cu regularitate. Această rupere cu deplasarea elementelor endostale pare să constitue una dintre condițiile locale obligatorii ale complicării focarului metastatic primar.

Cercetările noastre ne-au arătat că celulele endostale se găsesc așezate în spațiile dintre fibrilele de reticulină și os, care le formează o carcasă extensibilă. Urmărind diferitele aspecte pe care le îmbracă această regiune de conexiune osteo-medulară se pot observa toate perioadele de trecere dintre o fază de repaus și una de intensă activitate, probabil în special secretorie. In faza de repaus, elementele celulare endostale sunt mici, lipite de lama osoasă internă, iar reticulul fibrilar apare retractat, strâns în jurul celulelor. In activitate, elementele endostale au dimensiuni mult mai mari, carcasa reticulară e destinsă, formând un spațiu periosos delimitat larg, în care se găsește liberă celula endostală. Existența unui spațiu net între carcasa reticulară și celula endostală este similară aspectului histofuncțional cilindromatos, datorit secreției de substanță mucicarminofilă de către elementele celulare ale bazaliomului. (Eskenasy).

Mărirea de volum a elementelor celulare endostale și existența unui spațiu pericelular, aparent sine materia, pun problema existenței unei secrețiii de substanță preosoasă, de origină reticulară, conjunctivă, care, după datele lui Leriche și Policard, ar reprezenta substratul viitoarei lamele osoase de apoziție.

In acest complex morfo-funcțional osteo-medular, constituit din așa zisul *osteon* — sistemul haversian și măduva sa intracanaliculară, — corelațiile sunt în totalitatea lor de ordin vasculo-nervos.

Urmărind vascularizația osului și a măduvei, se poate constata cu ușurință existența acestor corelații. Intr'adevăr, osul nu are vasele sale proprii. Vasele osului sunt vase medulare, arteriole, precapilare și capilare, înconjurate de elemente reticulare, întreg complexul fiind situat în canalul haversian, în spațiile spongioase — canale haversiene lărgite și deformate, în canalul medular, enorm canal haversian.

Proveniența acestor vase este practic univocă, chiar dacă în os pătrund, în afara arterei nutritive, și alte artere. Toate aceste vase, fie că vin pe canalul nutritiv, pe canalele Volkmann sau perforează lamele periostale și intră în os, ele se desfac dela început în două ramuri; una din ele se capilarizează în canalele haversiene, cealaltă se îndreaptă spre canalul medular. Intre aceste vase există, în nenumărate regiuni microscopice ale osului, anastomoze situate la nivelul comunicațiilor interhaversiene și medulo-haversiene. Astfel, întreg complexul osteo-medular apare format dintr'o rețea vasculară practic admirabilă, înconjurată în întregime de elemente reticulo-histiocitare în stare de hematopoieză sau adipopexie. In unele porțiuni ale acestei rețele, în jurul sistemului vasculo-medular, prin activitatea elementelor diferențiate, se crează mereu lame de apoziție osoasă.

Apare astfel clar că vascularizația complexului osteo-medular este în primul rând unică. In al doilea rând, din cunoașterea acestui fapt devine evident că, întrucât vasele sunt prin dispoziția lor medulare și nu osoase, întreaga fiziologie a osului trebue să se facă prin intermediul elementelor reticulo-histiocitare care înconjoară complect și peste tot

Scanned with OKEN Scanner

vasele. In acest mod, corelaţiile devin reciproce. Dacă prin resorbţia osului, prin osteoliza sa fiziologică iau naştere substanţe necesare desvoltării măduvei hematogene, activitatea acesteia din urmă reprezintă un factor extrem de important în prelucrarea materialului proteic şi mineral necesar osului în metabolismul substanţei osoase. Măduva hematogenă reprezintă un tampon între factorii de mediu şi os, aceştia găsind, la nivelul complexului histofuncţional al măduvei, organul modelator al variaţiilor lor bruşte sau lente. In fine, elementele medulare sunt acelea care intervin în distrucţia fiziologică a osului prin osteoclaşti. Vom vedea mai târziu în ce mod modificările osului determină leziuni ale măduvei hematogene (mielopatii osteogene) şi în ce mod turburările histofuncţionale ale măduvei determină leziuni osoase (osteopatii mielogene).

Trebue precizate acum datele componentei nervoase ale acestui complex morfo-funcţional. In os, nervii vin şi pleacă ca elemente libere sau integrate în pereţii vaselor. Receptorii se găsesc situaţi în pereţii vasculări, adesea sub forma corpusculilor Vater-Pacini şi Ruffini, cât şi liberi în substanţa osoasă şi în măduva hematogenă (Lavrentiev, Iaroşevschi). Efectorii sunt reprezentaţi prin fibre din simpatic şi din nervii cranio-rahidieni, care ajung la nivelul osului şi măduvei şi pe cale perivasculară, terminându-se uneori liberi în măduvă. Nu s'au pus până acum în evidenţă fibre colinergice în măduvă. Oricum însă, reţeaua nervoasă a complexului morfo-funcţional os - măduvă este extrem de bogată, demonstrând morfologic rolul sistemului nervos în reglarea funcţiilor osteo-medulare. Abundenţa receptorilor, mai ales la nivelul osului, constitue substratul prelungitelor senzaţii dureroase care însoţesc diferitele leziuni ale osului. Pe acest criteriu s'ar putea stabili că, la nivelul măduvei, receptorii sensibilităţii dureroase sunt în număr foarte mic, dacă nu lipsesc chiar, având în vedere absenţa durerii în afecţiunile izolate ale măduvei hematogene, care nu ating concomitent şi osul. Pe de altă parte, însă, răsunetul larg pe care-l au în organism leziunile măduvei demonstrează tocmai abundenţa receptorilor de toate tipurile — cu lipsa probabilă a celor ai sensibilităţii dureroase — la nivelul organului hematogen. Cercetările lui A. I. Iaroşevschi asupra interorecepţiei măduvei oaselor au arătat abundenţa chemoreceptorilor în măduva haversiană şi centrală şi existenţa algoceptorilor numai în os, periost şi măduva subperiostală.

Pe aceste baze pot fi examinate acum rolul măduvei şi al osului în complexul de fenomene care se petrec în acelaş timp, menţinând normală structura osului, osteogeneza şi resorbţia osoasă şi, pe de altă parte, legăturile existente între funcţionarea normală a complexului os-măduvă şi restul organismului.

Intre procesele de osteogeneză şi de resorbţie osoasă există un echilibru fiziologic, din turburarea căruia rezultă în unele condiţii osteoscleroza, în altele osteoporoza. La menţinerea constantă a acestui echilibru, reglarea neuro-hormonală contribue activ, iar aparatul vascular al complexului os-măduvă şi histiocitele perivasculare reprezintă efectorul principal al modificărilor de tonus nervos şi al aportului de hormoni — în special paratiroidieni — la nivelul osului şi al măduvei.

In osul adult, osificarea endoconjunctivă este procesul pe baza căruia se menţin normale forma şi structura osului. La nivelul periostului, al canalelor haversiene, al spaţiilor spongioasei şi parţial şi la nivelul

canalului medular — acolo unde există încă măduvă hematogenă, — procesul de osificare se face după tipul endoconjunctiv, elementele active în acest proces fiind cele ale măduvei hematogene, cele perivasculare.

Procesul invers de resorbție osoasă se face prin două mecanisme: osteoliza și osteoclazia. Studiul histologic al oaselor în timpul resorbțiilor accentuate arată practic existența a două tablouri: unul în care există osteoclaști, altul în care aceștia lipsesc, iar faptul care permite această împărțire este apariția tardivă a osteoclaștilor la nivelul proceselor de resorbție.

Procesul de resorbție osoasă locală este în esență un proces fermentativ de tip oxidativ, fapt demonstrat prin existența hiperemiei vasculo-medulare în cursul tuturor resorbțiilor osoase accentuate. Materialul rezultat din procesul de osteoliză este în mod obișnuit folosit pe loc la procesul de refacere a osului. Când osteoliza este mai intensă decât refacerea, pe calea vaselor medulare, sărurile calcare sunt transportate la distanță, unde se produc calcificări sau chiar osificări heterotope cu focare de hematopoieză intraosoasă, în regiunile în care sunt create condiții pentru osificare.

Nu totdeauna însă întreg materialul este transportat. De multe ori distrucția osoasă interesează nu numai sărurile calcare, ci și substanța fundamentală, care pierde componente lipidice și în special pe cele protidice. In aceste cazuri, sistemul reticulo-histiocitar din măduva osului este intens solicitat și diferențiază din histiocite osteoclaștii, simplaști capabili de fagocitoză, care înglobează produsele de distrucție.

Așa cum au arătat cercetările lui Benetato și ale colaboratorilor săi, activitatea fagocitară a măduvei osului se găsește sub controlul efectiv al sistemului nervos și al scoarței cerebrale. Autorii au putut stabili legături temporare între scoarța cerebrală și măduva hematogenă și au demonstrat rolul centrilor diencefalici în reglarea activității fagocitare a acesteia.

Hiperplazia elementelor celulare cu mare capacitate fagică — osteoclaștii — se datorește tocmai răspunsului reflex al interesării interoceptorilor osteo-medulari în procesul morbid. Frecvența și numărul osteoclaștilor depind astfel indirect și de intensitatea procesului osteolitic, ca și de calitatea lui.

Origina fermenților care distrug substanța osoasă este deasemenea medulară. Chiar așa zisa „osteoliză osteoblastică", pusă pe seama elementelor endostale, nu este în realitate decât tot un proces de origină medulară, întrucât elementele endostale nu sunt osteoblaști, ci elemente histiocitare diferențiate. In ceeace privește capacitatea osteoclaștilor de a secreta fermenți, este foarte probabil că aceasta există, că are anumite caractere cantitative și în special calitative. Pentru aceasta pledează existența și desvoltarea pe care o iau în unele cazuri lacunele Howship, în care se găsesc totdeauna câțiva osteoclaști, precum și formarea rarefacțiilor cu aspect radiologic chistic, în care examenul histopatologic pune în evidență un țesut bogat în elemente uni- sau plurinucleate care au fagocitat cantități mari de produse de distrucție osoasă. Uneori această fagocitoză este atât de puternică încât elementele au căpătat un aspect spumos xantomatos, așa cum se întâmplă în multe afecțiuni ale măduvei oaselor, care interesează profund osul.

Aceste corelații se găsesc sub dependența efectivă a sistemului nervos, care reglează în primul rând compoziția măduvei hematogene.

Astfel, sub influența creșterii tonusului nervos se produc hiperplazii ale măduvei, cu hiperemie vasculară și hiperfuncții cu acțiune reflexă, mecanică și fermentativă asupra osului; pe de altă parte, pe calea inervației trofice și a sistemului endocrin, asigură constanța compoziției mediului intern, punând astfel la dispoziția proceselor dela nivelul osului materialele hormonale, proteice și minerale, necesare refacerii osului. Existența componentei neurogene în coordonarea corelațiilor osteo-medulare este demonstrată și prin apariția osteoporozelor neurogene la distanță, observată în fracturile rahisului, în tabes, siringomielie, poliomielită, prin producerea osteoporozelor craniene în cursul meningioamelor, al hipertensiunii intracraniene, tumorale sau nu, al hiperemiilor meningeale de durată.

In ceeace privește mecanismul de acțiune al acestor procese, foarte probabil el este reflex, începând prin excitarea interoceptorilor medulari și continuând printr'un reflex trofic inhibitor.

Apare astfel clar existența unor relații strânse histofuncționale între os și măduva hematogenă, care interesează însăși viața osului. Variațiile cantitative și calitative ale acestor relații histofuncționale creează diferitele aspecte histo-fizio-patologice care stau la baza tuturor osteopatiilor mielogene și mielopatiilor osteogene. Urmează să fie trecute în revistă acum tocmai aceste aspecte patologice ale corelațiilor osteo-medulare.

RELAȚIILE HISTO-FIZIO-PATOLOGICE DINTRE OS ȘI MĂDUVA HEMATOGENĂ

Corelațiile dintre măduva hematogenă și os — ale căror condiții fiziologice le-am văzut mai înainte — se produc între anumite limite determinate, sub aspectul lor general, de reglarea neuro-hormonală și, sub aspectul lor local, de prezența țesutului adipos al măduvei hematogene, substrat al funcției pexice a sistemului reticulo-histiocitar medular.

Desvoltarea țesutului adipos, importantă în hipoplaziile medulare și slabă în hiperplazii, pare să constitue un sistem de tamponare, în prezența căruia corelațiile osteo-medulare se desfășoară normal. De îndată ce însă, în cursul proceselor hiperplazice ale măduvei hematogene, țesutul adipos dispare și măduva ajunge să ocupe întregul canal medular — așa cum se întâmplă în multe anemii și mai ales la copii, — osul începe să sufere. Suferința osului se trădează prin apariția osteoporozelor caracteristice tuturor oaselor, dar mai ales a celor lungi, prin resorbția și formarea de chisturi osoase, sau prin procese de neoformație osoasă reacțională la distrugerea masivă a osului de către măduva hiperplazică, așa cum se întâmplă mai ales în oasele late în unele anemii. Toate aceste procese constitue afecțiuni de origină medulară ale oaselor, *osteopatii mielogene*.

Alături de osteopatiile mielogene în care turburarea apare primitiv în măduva hematogenă, există și afecțiuni ale măduvei cu răsunet periferic, datorite unor turburări osoase, ca în anemiile osteosclerotice. Acest grup, ceva mai restrâns decât primul, cuprinde *mielopatiile osteogene*.

OSTEOPATIILE MIELOGENE

Aceste afecțiuni reprezintă cele mai importante baze fiziopatologice ale corelațiilor osteo-medulare.

Leziunea osoasă prin turburare primitivă medulară poate fi dato-

rită la două procese generale : hiperplazia și hipoplazia medulară. Hiperplaziile medulare se însoțesc totdeauna de osteoporoză prin influențe mecanice, osteoliză și osteoclazie ; hipoplazia medulară cu măduvă fibroasă paucicelulară se însoțește de osteofibroză și osteoscleroză prin activitate endostală cu apoziție osoasă.

Osteoporozele se întâlnesc frecvent atât în cursul afecțiunilor medulare propriu zise (și ele secundare influențelor externe și interne), cât și al celor evident secundare din inaniție, graviditate, senilitate, hipertireoză, etc.

Un element important în producerea osteoporozelor este constituit de excitarea interoceptorilor medulari de către procesul hiperplazic care interesează măduva. Această excitație determină reflexe trofice foarte probabil inhibitorii, care duc la turburări în metabolismul osului, la decalcificarea lui.

Pe primul plan stau apoi influențele mecanice exercitate de creșterea volumului măduvei hematogene, care determină o rarefacție osoasă cu subțierea corticalei, *osteoporoză generalizată*. In cazurile grave, aceste influențe determină mărirea spațiilor spongioase sau diploice cu osteogeneză patologică consecutivă, așa cum se observă mai ales în anemiile hemolitice ale copilului.

In urma modificărilor apărute la nivelul măduvei hematogene, din diverse cauze și de diverse intensități, se produc rarefacții osoase în urma imposibilității fiziologice de a reface osul, așa cum se întâmplă în senilitate, la caşectici, la rahitici, în osteopatiile carențiale. Osteoliza este datorită unei activități medulare normale, fiind în deficit refacerea concomitentă, prin lipsa aportului de calciu (diaree cronice), prin epuizarea fiziologică a rezervelor, sau prin inactivitate osoasă, ca în cursul imobilizărilor prelungite.

In această ultimă modalitate de producere a rarefacțiilor osoase nu intervin procese circulatorii, fiindcă nici lezarea experimentală a arterelor unui membru, nici măcar a arterei nutritive, nu produc osteoporoze. Nici turburările în circulația venoasă nu pot fi încriminate, fiindcă varicoșii nu prezintă nici ei osteoporoze. Pare mult mai probabil un proces complex, cu o componentă neurogenă importantă, datorită tocmai lipsei de incitații la nivelul proprioceptorilor dintr'o serie întreagă de organe (piele, mușchi, oase, vase) aflate în inactivitate.

O altă modalitate este rarefacția prin *hiperemie activă*, care se întâmplă după traumatisme, în care caz desechilibrul vasomotor produs determină decalcificarea osului ; aceeași origină o au și osteoporozele din cursul proceselor infecțioase, când congestia vasculo-medulară este evidentă, iar rarefacția consecutivă ; deasemenea, în helioterapia pentru tuberculoza osoasă care produce hiperemie și rarefacție, sau în grefele osoase care încep să se resoarbă abia în momentul în care vasele pătrund în canalele haversiene. Astfel, osul mort, nelocuit de vase, rămâne intact, nu se resoarbe, așa cum se întâmplă cu sechestrele osoase, etc.

In fine, există *rarefacții în turburările nervoase*, semnalate mai înainte, în cele endocriniene tiroidiene, hipofizare și paratiroidiene, în leziunile vasculare de vecinătate (arterite cu vasodilatație puternică după spasm, anevrisme, etc.), cu osteoplazie medulară accentuată.

Grupul cel mai important al leziunilor osoase consecutive modificărilor măduvei hematogene este cel constituit de afecțiunile propriu

zise ale acesteia (chiar dacă de cele mai multe ori ele sunt net secundare).

In *leziunile infecţioase ale măduvei,* acute sau cronice, osul suferă totdeauna. Mielitele se soldează totdeauna cu turburări ale echilibrului osteoliză-refacere, cu accentuarea osteolizei locale, mergând de regulă până la izolarea unor fragmente de os. Legăturile vasculare şi nervoase ale acestor zone osoase cu restul complexului os-măduvă se întrerup, măduva haversiană din aceste zone se atrofiază, iar osul moare şi se sechestrează.

In *mielita cronică interstiţială,* evoluţia procesului medular merge spre fibroză din ce în ce mai accentuată şi mai întinsă. Această activitate fibrogenetică nu rămâne însă localizată numai la nivelul măduvei, ci cuprinde şi zonele de trecere endostale, la nivelul cărora procesul de osificare endoconjunctivă se intensifică, iar osul se îngroaşă în urma resorbţiei insuficiente şi a apoziţiei osoase. Osteoclaştii lipsesc cu desăvârşire în aceste momente funcţionale.

Trebue examinate apoi corelaţiile osteo-medulare dintr'un grup important de anemii, din poliglobulii, din leucemii şi din afecţiunile propriu zise ale sistemului reticulo-histiocitar, infecţioase, metabolice sau tumorale şi, în fine, în osteitele canceroase difuze.

Studiul corelaţiilor osteomedulare în *anemii* are o mare importanţă, mai ales pentru cunoaşterea lor teoretică. Existenţa leziunilor osoase în cursul anemiilor a fost interpretată până de curând şi este interpretată încă de o bună parte dintre hematologi ca cea mai pregnantă dovadă a ereditătii sau congenitalităţii anemiilor în cauză (icterul hemolitic congenital, talasanemia).

Astfel, atribuind craniului în turn din aşa zisul icter hemolitic congenital sau dispoziţiei radiologice în spicule, „în arici", a craniului din talasanemie o origină ereditară sau cel puţin congenitală, hematologii apuseni nu fac decât să se situeze pe o poziţie virchowistă şi weismannist-morganistă.

Cercetările au arătat că, după cum sferocitoza este secundară unei modificări de origină metabolică a mediului intern, tot aşa leziunile osoase ale craniului observate în aceste anemii nu sunt decât nişte turburări morfo-funcţionale ale complexului os-măduvă, secundare hiperplaziilor de durată ale măduvei hematogene. Această hiperplazie a măduvei, secundară unei turburări generale a proceselor de creştere din organism ca în talasanemie, sau reacţională faţă de o hemoliză exagerată, determină prin durata sa modificări în echilibrul osteoliză-refacere dela nivelul osului, cu predominanţa proceselor de refacere asupra celor de distrucţie osoasă.

Oasele craniului păstrează o măduvă activă până la adânci bătrâneţe. In spongioasa diploică, măduva exercită o influenţă continuă asupra menţinerii constante a distanţei dintre cele două table osoase, a grosimii osului.

In *reticuloza hemolitică,* nume care reflectă mai complect substratul turburărilor din aşa zisul icter hemolitic congenital, activitatea crescută a măduvei hematogene şi mai ales a elementelor reticulare nediferenţiate (caracteristica generală a bolii) determină o hiperosificare de tip endoconjunctiv cu îngroşarea calotei craniene, a oaselor dela baza craniului, a oaselor nasului, mandibulei, falangelor. Procesul de osificare se face

Scanned with OKEN Scanner

în special prin apoziție lamelară, cu îngroșare periostală și subperiostală, fără mărirea prea accentuată a spațiilor medulare.

In *talasanemie*, hiperplazia măduvei hematogene este însoțită mult mai puțin de o hiperactivitate reticulară. Leziunea este mult mai intensă, fără ca însă evoluția să fie mai scurtă. Distrucțiile osoase prin această anemie sunt mai accentuate. Dar bogăția în celule a măduvei hematogene, ca și inhibiția în maturație și în citodiabază împiedică transportul normal al produselor de distrucție osoasă, probabil și printr'o oarecare diminuare a lumenului vaselor. Rezultatul acestei stări de fapt este o mutație calcică extrem de accentuată, cu depunerea materialului de distrucție în imediata vecinătate, cu mărirea și îngroșarea unor trabecule și distrugerea altora; spațiile medulare se lărgesc, distanța dintre cele două table osoase se mărește, grosimea acestora scade. Mărirea spațiilor medulare intratrabeculare, care face vizibile trabeculele îngroșate, posibilitatea mecanică mai mare a acestora de a se mări pe seama tablelor osoase și a spațiului dintre table, creează aspectul radiologic radiat, în perie, al craniului din talasanemie.

Hiperplaziile medulare din *leucemii* se însoțesc și ele de leziuni osoase, de cele mai multe ori de origină mecanică, distructivă. Nici influența hiperemiei active în aceste complexe os-măduvă nu poate fi lăsată pe planul al doilea. Osteoporozele, semnalate radiologic destul de frecvent în leucemiile mieloide cronice, sunt în general parcelare. Ele apar sub forma unor luminișuri în zonele compacte ale oaselor, mai ales la nivelul epifizelor oaselor lungi. Pe secțiune, aceste regiuni prezintă o subțiere marcată a compactei și a trabeculelor osoase, cu lărgirea spațiilor medulare, care apar pline cu o substanță cenușie-murdară, pioidă.

Proliferările osoase în cursul afecțiunilor leucotice sunt ceva mai rare, observându-se în special în cloroame, unde alături de lărgirea spațiilor medulare, care apar pline cu o măduvă cenușie-verzuie (mai ales după fixare în formol), compactele apar îngroșate mai ales periostal și paraostal. Pe periost se observă diseminate — mai ales pe craniu — proliferări osoase, adevărate exostoze, datorite unei hiperosteogeneze parcelare de origină endoconjunctivă, dovadă a participării intense a reticulului medular nediferențiat la procesul leucotic-tumoral.

Aspecte asemănătoare hiperostotice, dar având cu totul altă etiologie, se observă în *periostita hiperplastică* (așa zisa osteo-artropatie hipertrofiantă pneumică), în care măduva hematogenă suferă un proces hiperplazic reacțional, cu eritroblastoză marcată, față de o insuficiență respiratorie accentuată. Aceste corelații se realizează în cursul afecțiunilor pulmonare cronice (mai ales în bronșiectaziile infectate, empiemele pleurale fistulizate, tuberculoză), în leziunile constituite ale inimii cu turburări de circulație venoasă și stază, în sifilis, icter prelungit și unele tumori maligne. Hiperostoza este datorită unei activități mezenchimale accentuate cu osificare endoconjunctivă mai ales periostală. La nivelul falangelor, aspectul de deget în baghetă de toboșar este datorit atât acestei hiperostoze, cât și unei staze în extremități.

In *poliglobulii*, unde hiperplaziile măduvei hematogene sunt extrem de accentuate, osteoporozele generalizate sunt frecvente, deși puțin intense. Ele par să aibă o origină predominant mecanică, deși, față de patogenia frecvent neurogenă a poliglobuliei, componenta nervoasă în atrofia osteoporotică a oaselor nu trebue neglijată.

Scanned with OKEN Scanner

In procesele hiperplazice ale sistemului reticular din măduva oaselor, leziunile osoase cele mai intense se observă în afecțiunile cronice, cu precădere în reticulozele acumulative (boala Gaucher, Niemann-Pick, dar mai ales în boala Hand-Schüller-Christian).

In *tezaurismoza kerazinică* Gaucher, cuprinderea elementelor reticulare din măduva osului în procesul lezional determină totdeauna și alterări ale osului. S'au descris chiar forme pur osoase ale acestei boli. Leziunile oaselor sunt de obicei de tip osteoporotic, iar în patogenia lor componenta metabolică joacă, alături de cea mecanică, un rol important.

In *tezaurismoza fosfo-lipoidică* Niemann-Pick, deși participarea la procesul lezional a elementelor reticulare din măduva oaselor a fost constant citată, diferitele publicații menționează ca foarte rare leziunile osoase. Cum din cunoașterea legăturilor dintre os și măduvă această neinteresare a osului pare puțin verosimilă, este probabil ca lipsa de menționare a leziunilor osoase să aibă la bază examene incomplecte, care, coroborate cu raritatea generală a bolii, atrag atenția și mai mult asupra acestei lipse.

In *tezaurismoza colesterolică* sau *xantomatoasă* Hand-Schüller-Christian, leziunile oaselor sunt regula. Măduva tuturor oaselor participă activ la procesul de tezaurizare a colesterolului, iar celulele spumoase, xantomatoase, cuprind spațiile spongioaselor, ca și canalele haversiene. Rezultatul acestei hiperplazii acumulative determină apariția unor decalcificări și osteoporoze parțiale, cu mutație calcică în vecinătate, creând aspecte în hartă geografică. Fracturile secundare ale oaselor nu sunt rare în această afecțiune.

Procese hiperplazice situate mai ales la nivelul măduvei subperiostice și al celei din canalele haversiene determină apariția așa ziselor tumori cu mieloplaxe (reticuloplaxe, Vasiliu), în care osteogeneza endoconjunctivă este întârziată, întreaga leziune apărând sub forma unui țesut dens, fibros, variabil de bogat în celule reticulare multinucleate, capabile de fagocitoză, țesut situat în imediata vecinătate a osului, care apare mărit de volum în zona respectivă, decalcificat, osteoid.

Uneori procesul hiperplazic reticular medular este extrem de puternic, componenta celulară depășește mult pe cea fibrilară, osteoclaștii sunt în număr foarte mare, osteoliza este extrem de intensă. Aceste procese, fără să aibă totdeauna o evoluție clinică rapid infaustă, sunt totuși histologic niște histiocitoame maligne, niste reticulosarcoame osteoclastice.

De multe ori se poate constata histologic trecerea dintre tumoarea cu mieloplaxe (epulisul) și reticulosarcomul osteoclastic, în vecinătatea căruia distrugerea osoasă este extrem de frecventă, iar fracturile spontane destul de dese.

In fine, în grupul osteopatiilor mielogene se încadrează așa zisa *osteită canceroasă difuză*, observată în cursul anemiilor canceroșilor. In primul stadiu al acestor turburări osteo-medulare, osul pare prea puțin interesat, în timp ce în măduvă un proces reacțional cu eritroblastoză accentuată, citodiabază crescută cu trecere de elemente nucleate în sângele periferic. Aceste elemente sunt alterate, prezentând semne de asincronism nucleo-plasmatic, indicând în primul rând turburări de nutriție la nivelul măduvei și putând fi puse în legătură atât cu dezechilibrul proteic general din cancer, cât și cu eventualele metastaze canceroase din măduvă. Concomitent cu aceste procese apare și o proliferare reticulo-

histiocitară în măduvă, cu plasmocitoză, uneori foarte accentuată. Intr'un stadiu mai avansat al acestui proces, proliferarea reticulo-histiocitară din măduvă se accentuează, fibrilogeneza devine din ce în ce mai puternică, iar măduva merge tot mai mult spre fibroză și scleroză, cu apariția unei anemii hipoplazice și apoi aplazice, (fenomene asemănătoare se petrec și în cazul metastazelor medulare întinse, dar îmbrăcând uneori un aspect acut sau subacut).

Rezultatul fibrozei medulare este diminuarea osteolizei; procesul de apoziție osoasă devine net predominant, osul se condensează, devine eburnat. Pe măsură ce elementele hematopoietice dispar din măduva centrală a osului sau din cea spongioasă, reticulul medular se transformă într'un țesut conjunctiv foarte bogat în fibroblaști, în care apar puncte de osificare. Cam în același stadiu, sau ca o consecință a acestuia, elementele reticulare din ficat, splină, ganglioni, proliferează reacțional, determinând apariția unor focare de hematopoieză extramedulară.

MIELOPATIILE OSTEOGENE

In opoziție cu procesele morbide descrise până acum, în care componenta medulară apărea ca primordială, iar leziunea osoasă ca secundară, se descriu în patologie și procese inverse, în care măduva suferă histologic și funcțional în urma leziunilor primitive ale osului.

In acest grup de afecțiuni se situează așa zisele anemii osteosclerotice.

In clinică se disting două tipuri de anemii osteosclerotice: unul infantil, boala marmorată a oaselor, boala Albers-Schönberg, și unul adult, anemia osteosclerotică (Assmann), osteopetroza sau mieloscleroza.

Indiferent de tipul clinic, boala se caracterizează printr'o îngroșare considerabilă a compactei oaselor, care determină o strâmtorare progresivă a cavității medulare, a spongioasei și a canalelor haversiene, cu distrucția lentă și inexorabilă a măduvei hematogene. Consecința acestei distrucții medulare este o anemie gravă de tip aplastic și adeseori o reacție leucemoidă extramedulară aparent compensatorie sau cu substrat reacțional.

Existența acestei reacții leucemoide a determinat nenumărate controverse și discuții, în care aceasta era considerată primitivă, iar anemia secundară, vorbindu-se chiar de leucemii osteosclerotice (Alexandrova-Simaghina). Pentru alți autori, turburarea ar apărea concomitent în os și în măduvă (Rusacov, displazia osteo-mielopoietică). Clinica pledează însă pentru primordialitatea leziunilor osoase.

Etiologia osteosclerozelor este de cele mai multe ori necunoscută încă. Intoxicațiile cu fosfor și fluor determină osteoscleroze, dar nicio descriere clinică a celor două tipuri de anemii osteosclerotice nu menționează existența acestor toxice în antecedentele bolnavilor.

In marea majoritate a cazurilor publicate până acum, simptomele osoase sunt primele citate. Se constată deformări osoase, lărgirea epifizelor, îndoirea membrelor, modificări de formă ale toracelui, deformații craniene cu micșorarea orificiilor dela bază și cu compresiunea nervilor cranieni (de unde adesea cecitate). Fracturile spontane sunt frecvente și repetate, ele constituind adesea simptomul de alarmă.

De multe ori leziunile osoase rămân clinic latente și sunt descoperite abia la un examen radiologic întâmplător, care arată diafizele ca

Scanned with OKEN Scanner

niște umbre dese și omogene, în mijlocul cărora o linie sau o bandă îngustă corespunde spațiului medular strâmtat. Epifizele sunt lărgite și absolut opace; la nivelul oaselor plate a dispărut orice urmă de structură.

Substratul anatomic al acestor aspecte radio-clinice constă în îngroșarea, densificarea considerabilă, eburnarea țesutului osos al compactei. Oasele lungi prezintă o duritate extraordinară la secțiune. Canalul medular este extrem de redus, uneori chiar dispărut. In oasele plate, spongioasa a fost înlocuită cu un țesut uniform, gălbui, eburnat. Microscopic se constată neoformația de țesut osos, cu proliferări fibro-conjunctive în spațiile medulare, care înlocuesc măduva hematogenă cu un țesut scleros, calcificat pe alocuri, substrat al anemiei aplazice care se desvoltă treptat.

Alterările complexului os-măduvă pot avea însă și o evoluție univocă, așa cum se pare că se întâmplă în osteodistrofiile fibroase, în osteomalacie, rahitism infantil sau tardiv, osteodistrofiile chistice sau geodice etc.

In toate aceste procese morbide complexe, leziunea pare să se desvolte concomitent atât în os, cât și în măduvă neputându-se stabili primordialitatea unei localizări asupra celeilalte.

Totuși, ținând seama de faptul că, în întreaga viață a osului, măduva reprezintă un factor intermediar de neînlocuit, pare necesar ca prima leziune să fie totuși medulară.

De altfel, sub acest aspect, atât cazurile de mai sus, cât mai ales grupul mielopatiilor osteogene, pot să nu fie în realitate decât tot niște osteopatii mielogene, în care suferinței măduvei îi succede mai devreme sau mai târziu leziunea osoasă, a cărei intensitate depășește adesea turburarea medulară, creând, clinic, aparența unei leziuni osoase primordiale.

CONCLUZII

Studiul corelațiilor osteomedulare, în sprijinul căruia vin deocamdată mai ales observații histo-fiziologice și anatomo-clinice și mai puțin date de experimentare fiziopatologică, permite totuși stabilirea unor concluzii importante teoretice și practice.

a) Osul și măduva hematogenă reprezintă în întreaga desvoltare a individului un complex histofuncțional, aflat în strânsă corelație cu factorii de mediu și cu sistemul nervos, prin vascularizația și inervația lor unică.

b) Procesele de osteogeneză și osteoliză reprezintă surse de inducție pentru apariția clinică și experimentală a măduvei hematogene, în timp ce activitatea măduvei, situată în canalul medular, sub periost și în canalele haversiene, este indispensabilă pentru metabolismul și creșterea osului, pentru viața sa.

c) In cursul proceselor morbide, măduva hematogenă apare de cele mai multe ori ca prima interesată în acest complex, leziunile osoase fiind de cele mai multe ori, în mod evident, secundare celor medulare.

d) Studiul corelațiilor osteo-medulare, care scoate în evidență caracterul secund al leziunilor osoase într'o serie întreagă de afecțiuni ale hematopoiezei, permite negarea caracterului ereditar, congenital al acestor leziuni și respingerea interpretării lor mendelist-morganiste.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

ALEXANDROVA A. N. — Anemia osteosclerotică. *Terap. Arhiv.*, 14, 5, 1936.
BENETATO GR. și col. — Despre rolul scoarței în activarea sistemului fagocitar mobil. *Studii și cercetări științifice.* Acad. R.P.R., filiala Cluj, III, 1—2, 1952.
CRAEVSCHI A. N., NEMENOVA M. N. — Contribuții la problema așa numitelor leucemii osteosclerotice. *Clinicescaia medițina*, 4, 28, 1949.
ESKENASY AL. — Anemiile. Editura de Stat pentru Literatură Științifică, 1952.
ESKENASY AL. — Contribuții la studiul relațiilor dintre măduva hematogenă și os. *Comunicările Acad. R.P.R.*, II, 2, 1952.
ESKENASY AL. — Asupra relațiilor dintre endost și măduva hematogenă. Studii și cercetări hematologice, 1952.
IAROȘEVSCHI A. I. — Interorecepția măduvei osului în „*Probleme de fiziologie a interoreceptiei*" Ed. A. M. N. Moscova 1953.
MARKOFF W. N. — Morfologia și funcția măduvei oaselor în cursul osteopatiilor. *Schw. med. Wsch.*, 6, 120, 1949.
RACCEEVA M. A. — Anemiile canceroase. *Terap. Arhiv.*, 2, 76, 1951.
RÖHLICH K. — Asupra relațiilor dintre substanța osoasă și hematopoieza medulară. *Z. für Anat. Forsch.*, 49, 425, 1942.
RUSACOV A. I. — Displazia osteo-mielopoietică. *Clinicescaia Medițina*, 20, 32, 1942.
ZAVARZIN A. A. — Studii comparative ale elementelor sanguine și ale țesutului interstițial conjunctiv. Medghiz, 1946.

Scanned with OKEN Scanner

GRUPURILE SANGUINE LA OM. HEMAGLUTINAREA ŞI HEMOLIZA ÎN LABORATOR, TRANSFUZIE ŞI CLINICĂ*

dr. EDWIN GOLD

Introducere 96
Hemaglutinarea serică 96
Grupurile sanguine 97
Hemaglutinarea prin microbi, filtrate miceliene, toxine, virusuri 109
Aglutinarea prin substanţe chimice cu structură cunoscută 112
Tehnica reacţiilor de aglutinare şi hemoliză 114
Transfuzia 134
Hemaglutinarea şi hemoliza în boala hemolitică a nou născuţilor 139
Anemiile hemolitice 141

INTRODUCERE

In lucrarea de faţă va fi tratată pe scurt serologia sângelui uman, redându-se cele mai noi date din acest domeniu.

In prima parte vor fi caracterizate diferitele antigene care alcătuesc mozaicul antigenic atât de complicat al eritrocitelor umane, şi reacţiile serologice legate de ele. Se va face apoi descrierea amănunţită a celor mai folosite tehnici serologice, bazate pe literatura de specialitate şi pe experienţa proprie, alegându-se acele tehnici care s'au dovedit a nu fi prea complicate, dar totuşi sigure şi precise. In sfârşit, se vor reda cele mai importante aplicaţii clinice ale serologiei sângelui uman, adică serologia bolii hemolitice a nou născutului, a transfuziei şi a anemiilor hemolitice.

Reacţiile serologice se încadrează şi ele, ca toate celelalte funcţii ale organismului uman, în mecanismul de reglare neuro-hormonal, condus în ultimă instanţă de scoarţa cerebrală. Acest lucru reiese deosebit de clar din patogenia anemiilor hemolitice.

HEMAGLUTINAREA SERICĂ

Aglutinarea serică a eritrocitelor umane este cunoscută încă dela sfârşitul secolului trecut. La început se credea că eritrocitele umane pot fi aglutinate numai de serurile animale, şi această părere s'a menţinut chiar după descoperirea noţiunii de „anticorp", deoarece în aceea vreme se cunoşteau numai heteroanticorpii. Mai târziu s'a descoperit întâmplător că anumite eritrocite umane sunt aglutinate de anumite seruri umane. Cercetătorul a fost însă indus în eroare de faptul că eritrocite aglutinabile proveneau dela un bolnav, şi deaceea fenomenul a fost socotit patologic.

Landsteiner a fost acela care în anul 1900 a descoperit că aglutinarea eritrocitelor umane de către serurile umane este un fenomen normal, fiziologic, şi nu patologic. In acelaş an, Landsteiner a împărţit eritrocitele umane în trei grupuri, care erau şi cele mai frecvente (A, B şi —); al patrulea grup (AB), mai rar întâlnit; a fost izolat un an mai târziu.

* Lucrare făcută la Centrul de Hematologie şi Transfuzie, Laboratorul de Serologie, Bucureşti, 1952.

Scanned with OKEN Scanner

GRUPURILE SANGUINE

Sistemul AB0

Sistemul se bazează pe prezența aglutinogenelor A și B în eritrocitele respective, și a aglutininelor corespunzătoare α (anti-A) și β (anti-B) în ser. Deoarece aglutinogenele A și B sunt aglutinate de serurile umane, adică de seruri provenind dela aceeași specie, ele sunt numite izoaglutinogene, iar aglutininele corespunzătoare (anti-A și anti-B), izoaglutinine. Aglutinogenele sunt prezente începând din luna a III-a a vieții intrauterine. In general, cantitatea lor este mai mică în prima copilărie decât la adulți (vezi subgrupurile A_1 și A_2). Aglutininele se desvoltă mai târziu; apar de obicei la șase luni după naștere, și atunci au un titru mai scăzut decât la adulți. Deasemenea, izoaglutininele pot avea un titru scăzut sau pot lipsi complect la bătrâni.

Prin prezența sau absența aglutinogenelor și aglutininelor mai sus amintite se pot deosebi la om patru grupuri sanguine. Aglutinogenele se notează cu litere romane I, II, III și IV (nomenclatura sovietică) sau cu litere mari, în felul următor: I = O, II = A, III = B, IV = AB. Aglutininele sunt însemnate cu literele mici ale alfabetului grecesc α și β sau anti-A și anti-B.

Nomenclatura mai veche, care utilizează tot litere mari romane, nu trebue folosită, fiindcă dă prilej la confuzii. De exemplu, grupul I sovietic = IV, iar grupul IV sovietic = I.

Aglutinogenele și aglutininele sunt distribuite în felul următor: O I (αβ), A II (β), B III (α), AB IV (O). Reiese din aceste scheme că în orice sânge normal pot fi prezente numai aglutininile compatibile, adică aglutininele care nu acționează asupra aglutinogenelor prezente în același sânge (regula lui Landsteiner), iar grupul AB IV nu prezintă aglutinine. Această regulă se aplică numai la reacțiile care se petrec la 37° (vezi mai târziu modificarea lui Hirszfeld a regulii lui Landsteiner).

Amestecarea eritrocitelor și a serurilor care conțin aglutininele corespunzătoare dă următoarele reacții:

SERURI	Eritrocite			
	A	B	AB	O
Anti—B (α)	—	+	+	—
Anti—A (β)	+	—	+	—
O	—	—	—	—
Anti—A (β) + Anti—B (γ)	+	+	+	—

Serul grupul II (anti-B) aglutinează deci eritrocitele B și AB, serul grupului III (anti-A) eritrocitele A și AB, serul grupului I (anti-A + + anti-B) eritrocitele A, B și AB, iar serul grupului IV (O) nu aglutinează deloc; indivizii AB IV (O) sunt primitori universali, fiindcă serul lor nu conține aglutinine capabile să lizeze eritrocitele transfuzate, oricare ar fi grupul lor, iar indivizii O-I (αβ) sunt „donatori universali", fiindcă eritrocitele lor nu pot fi lizate în cursul transfuziei, oricare ar fi aglutininele aflate în serul receptorului (excepțiile, vezi capitolul „Transfuzia").

Grupurile sanguine ABO se numesc grupuri sanguine „clasice". Este primul sistem de grupuri sanguine care a fost descoperit.

Importanța grupurilor sanguine este mare, în primul rând pentru transfuzii. Ele cunosc o aplicare tot mai mare în medicina legală pentru identificarea paternității (vezi subgrupurile A), în cazurile de schimbare a nou născuților în maternități, determinarea grupului sanguin al petelor uscate de sânge (în criminologie).

Substanțele specifice de grup se găsesc nu numai în eritrocite sub formă de aglutinogene, ci și în umori și în diferite organe; cele mai mari cantități se găsesc în salivă și în spermă. Dintre organe, unele posedă totdeauna substanța grup-specifică: stomacul, intestinele, rinichii, glandele suprarenale, plămânii, splina, pancreasul; altele, numai uneori (ficatul, vezicula biliară, inima, aorta, mușchii), și un al treilea grup nu conține niciodată substanțe grup-specifice (cristalinul, corpul vitros, creierul, testicului). Substanțele grup-specifice se găsesc în salivă cam la 75% din indivizi. Acești indivizi se numesc secretori. La început s'a crezut că este vorba de o excreție a substanțelor grup-specifice prezente în sânge, dar, de fapt, la acești indivizi, substanțele grup-specifice sunt probabil *sintetizate* de celulele glandelor salivare.

Substanțele grup-specifice au și o importanță medico-legală, prin determinarea grupului sanguin din cantitățile infime de salivă.

Aglutinogenele A și B sunt antigene complecte, deaceea prezența lor poate fi decelată în principiu prin toate metodele serologice. Cele mai curente metode pentru eritrocite sunt: aglutinarea directă, adsorbția, eluția și hemoliza cu seruri normale și imune. La substanțele grup-specifice se lucrează în primul rând cu inhibiția specifică a aglutinării; deasemenea, precipitarea poate fi întrebuințată cu rezultate pozitive, aplicarea ei pe scară largă fiind însă rezervată viitorului, când substanțele grup-specifice vor fi mai bine cunoscute. Celelalte metode serologice prezintă mai mult un interes teoretic. Au fost descrișî opsonine și anticorpi care fixează alexina.

Compoziția chimică a substanțelor specifice de grup nu poate fi tratată pe larg aici. Se vor da numai câteva date elementare. Substanțele grup-specifice nu sunt proteine, ci foarte probabil glucoproteide (mucoide). Prezența ribozei și a glucozaminei este caracteristică pentru acest grup de substanțe. Dificultățile extrem de mari ale suprapunerii caracterizării serologice și biochimice reiese din următoarele fapte experimentale bine stabilite: 1) între structura chimică a substanțelor grup-specifice O, A și B există o mare asemănare; 2) substanțe care, cercetate cu metodele chimice, au fost găsite identice pot avea o activitate serologică sau pot fi complect lipsite de activitate serologică; 3) substanțele grup-specifice A izolate dela diferite specii nu sunt identice.

Substanțele grup-specifice au caracter de haptenă, ele pot deci reacționa in vitro cu antigenul corespunzător, dar nu pot imuniza activ decât cuplate cu un antigen proteic. Exemplu: substanțele grup-specifice pot provoca apariția de anticorpi specifici dacă au fost în prealabil cuplate cu antigenul somatic al bacilului Shiga (o proteină). Prezența substanțelor grup-specifice nu este restrânsă la eritrocitele, celulele sau lichidele corpului uman. Ele se găsesc deasemenea în microbi (pneumococi, bacilul Shiga) și în țesuturi animale (stomac de porc, peptone, etc.).

Scanned with OKEN Scanner

O interesantă consecință practică a prezenței substanței grup-specifice A în peptonă este titrul ridicat al aglutininei anti-A în serul indivizilor imunizați cu anatoxina difterică. Cauza acestui fenomen este prezența de peptone în mediul lichid pe care a fost cultivat bacilul difteric.

Substanțele grup-specifice sunt rezistente la fierbere, care însă distruge un ferment îndreptat împotriva substanțelor-grup-specifice și care este prezent în salivă.

Pentru a înțelege mai bine rezistența substanțelor grup-specifice în anumite condiții, citâm că la mumiile egiptene vechi de 3 000 — 4 000 de ani s'au mai găsit substanțe grup-specifice A și B.

Subgrupurile A

In grupul A s'au studiat o serie de subgrupuri. Cele mai importante sunt A_1 (sau A tare) și A_2 (sau A slab). Unii autori admit și existența unui grup intermediar $A_{1,2}$. Din faptul că este mai tare, rezultă că eritrocitele A_1 sunt mai aglutinabile și leagă aglutininele mai tare și în cantitate mai mare decât eritrocitele A_2.

Astăzi se cunosc forme ale aglutinogenului *A* și mai slabe decât A_2, și anume A , A_4, A_5, A_6 și A_x. Ele sunt foarte rare și au următoarele frecvențe : $A_3 = 1/30\,000$, $A_4 = 1/52\,000$, $A_5 = 1/60\,000$, $A_6 = 1/80\,000$ și $A_x = 1/100\,000$. Eritrocitele A_3 sunt caracterizate printre altele prin aspectul tipic al aglutinării pe lamă, și anume : multe aglutinate nu prea mici, dar fragile într'un lichid turbure, adică cu multe eritrocite neaglutinate. Eritrocitele A_4, A_5, A_6 și A_x se deosbesc prin următoarele criterii : 1) aglutinabilitatea cu seruri anti-A comparabilă cu cea a eritrocitelor A_2B, 2) prezența de aglutinine iregulare α, 3) puterea de adsorbție a aglutininei α, 4) reacția cu seruri anti-α_2 și 5) prezența substanței grup-specifice în salivă. Cu cât numărul indicilor adăugați la litera A este mai mare, cu atât scad, atât aglutinabilitatea, cât și puterea de adsorbție față de serul anti-A. Eritrocitele A_6 nu mai aglutinează cu ser anti-A (formează doar rulouri) și au o putere de adsorbție mai slabă decât eritrocitele A_5B. Aceeași scădere treptată se observă și în ceeace privește prezența substanței grup-specifice în salivă. La eritrocitele A_3, cantitatea substanței grup-specifice este mai mică decât la eritrocitele A_2, la eritrocitele A_4 și mai mică, iar la eritrocitele A_5 și A_6 absentă. Eritrocitele A_x se deosebesc de celelalte prin absența aglutinării cu seruri anti-O (celelalte A slabe reacționează ++++ cu seruri anti-O) și prin cantitatea mare de substanțe grup-specifice prezente în salivă, cu complectă lipsă de putere de adsorbție.

Din cauza desvoltării treptate a aglutinogenului A, 50% din eritrocitele nou născuților de grup A se comportă ca eritrocitele A_2 dela adulți, restul fiind intermediare între A_1 și A_2.

Interpretarea subgrupurilor va fi expusă împreună cu cea a grupului O. La noi și în celelalte țări europene, frecvența subgrupului A_2 este de aproximativ 20%.

Grupul B

Antigenul B nu este unitar, ci poate fi împărțit în B_1, B_2 și B_3 pe baza faptului că eritrocitele iepurelui posedă fracțiunile B_2 și B_3 ale aglu-

tinogenului B uman. Prin adsorbția unui ser uman anti-B cu o jumătate volum eritrocite de iepure se poate obține un ser anti-B_1. Seruri anti-B, B_1 se găsesc în 25% din cazuri la indivizi O și A și sunt de două ori mai frecvente la indivizii din grupul O decât la cei din grupul A. Aglutinina anti-B_1 variază considerabil ca titru și nu se desvoltă înainte de al doilea an de viață.

Faptul că există diferite feluri de aglutinine anti-B în serurile A (β) a fost demonstrat în ultimul timp cu metode noi fizico-chimice.

Aglutinogenul B este mai slab desvoltat la nou născut și deci aglutinabilitatea eritrocitelor B la nou născut este scăzută; subgrupuri B similare subgrupurilor A descrise la adult n'au fost observate până acum.

Grupul O

Cercetările au fost foarte numeroase în ultimul timp și s'au obținut rezultate importante. Deși problema aglutinogenului O încă n'a fost compect rezolvată, existența lui nu mai poate fi pusă la îndoială. Situația actuală poate fi rezumată astfel: serogeneza eritrocitelor umane de grup O, A și B s'a petrecut în felul următor:

(Specia) H → O, A, B

Aceasta înseamnă că la început toate eritrocitele umane au avut un aglutinogen comun H [1]. (Trebue subliniat că acest aglutinogen H este identic cu aglutinogenul O după vechea nomenclatură). Această literă a fost aleasă pentru a arăta că antigenul este heterogenetic, adică nu se găsește numai la om. Cu timpul au apărut antigenele A și B; cu cât un eritrocit este mai desvoltat, cu atât el conține mai puțin H și mai mult O, A sau B; eritrocitele cu aceeași cantitate de H aparțin aceleiași pleiade. Eritrocitele complect desvoltate nu mai conțin deloc aglutinogenul H (exemplu: eritrocite Ac sau A „pur", c = complect). Eritrocitele A slabe se deosebesc deci de eritrocitele A_1 (Atare) prin cantitatea variabilă de aglutinogen H pe care-l conțin. Se pretinde că și eritrocitele B ar putea fi clasificate la fel: eritrocitele B cu cantitatea mare de aglutinogen H sunt aglutinate de seruri anti-H.

Există seruri animale și umane anti-H (mai înainte numite anti-O, vezi capitolul tehnica). Până în prezent există numai foarte puține seruri anti-O adevărate. Toate sunt de origină umană. Cu ele, și numai cu ele poate fi diagnosticat adevăratul aglutinogen O. Astfel, eritrocitele O pot fi determinate nu numai prin lipsa aglutinării cu serurile anti-A și anti-B. Eritrocitele A și B ale indivizilor care au un tată sau o mamă O sunt aglutinate de serurile anti-O, dacă se lucrează cu o tehnică specială (mediul de suspensie al eritrocitelor gelatină, executarea reacției la temperatură scăzută).

Serurile anti-H și anti-O pot fi diferențiate în felul următor: serurile anti-H sunt epuizate de o suspensie de bacili Shiga și neutralizate de saliva secretorilor aparținând grupului O (această salivă conține

[1] Literele H și O n'au nimic comun cu antigenul flagelar „H" și cel somatic „O" al microbilor.

cantități mari de substanță H); serurile anti-O nu sunt adsorbite de o suspensie de bacili Shiga și nu sunt inhibate de saliva secretorilor O (H).

In foarte rare cazuri au fost descrise așa numitele grupuri „defecte" adică lipsa aglutinogenului din eritrocit nu corespundea prezenței aglutininei respective, de exemplu eritrocite B (O) în loc de eritrocite B (α). Vom vedea în capitolul „Tehnica determinării grupurilor sanguine" că aceste rezultate trebue interpretate cu mare prudență și că lipsa aglutinogenului este deseori numai aparentă. Grupuri defecte au fost descrise la mai multe specii animale, unde sunt destul de frecvente.

Sistemul M N S_3

Sistemul M N S_s conține două grupuri de aglutinogene alternante, și anume M N și S_s ; aceasta înseamnă că toate eritrocitele umane trebue să conțină sau M sau N sau ambele aglutinogene M N. Aceeași regulă se aplică și la S_s, adică eritrocitele trebue să fie S_s s sau S_s. Cu alte cuvinte, nu există eritrocite care să nu reacționeze cu unul din cele două seruri antitetice anti-S (anti-s, anti-M, anti-N). Proprietățile S și s nu sunt proprietăți independente, ci sunt legate de factorii sanguini M și N. Astfel, eritrocitele S se găsesc la 73,8% indivizi M, la 32,3% indivizi N și la 56,2% indivizi M N. Dacă S (și s) ar fi proprietăți independente, procentajul lor la indivizii M, N și M N ar trebui să fie egal.

Până acum s'a găsit numai un singur ser anti-s.

Aglutinogenele M și N sunt cunoscute mai demult. In mod normal nu există aglutininele corespunzătoare în serurile umane. Deaceea, determinarea lor trebue făcută cu seruri imune animale, de obicei preparate prin injecții intravenoase cu eritrocite OM și ON de iepuri și adsorbția consecutivă a serurilor pentru purificare.

Ca și la aglutinogenul A, există mai multe subgrupuri în sistemul MN, desemnate cu indici, ca la subgrupurile A; un indice mai mare indică un aglutinogen mai slab la N. La M, diferențele sunt calitative, subgrupurile se deosebesc între ele prin faptul că sunt aglutinate deosebit de diferitele seruri anti-M, ceeace denotă un mozaic antigenic compus din receptori diferiți. In grupa M au fost descrise: M_2 și M_3, iar la N: N_1, N_2, N_3 și N_4.

In rare cazuri s'au găsut anticorpi anti-M la om, și anume anticorpi naturali și imunanticorpi. Anticorpii umani anti-N sunt și mai rari: până acum au fost descrise 7 cazuri. Există imunanticorpi anti-M, însă nu s'a demostrat până acum că ei pot provoca boala hemolitică a nou născutului.

Sistemul P

Este un sistem independent de toate celelalte; ca la fiecare aglutinogen, se pot distinge două grupuri de indivizi: cei care posedă în eritrocitele lor aglutinogenul (denumiți P) și cei care nu posedă acest aglutinogen (denumiți p). Ca la toate sistemele de grupuri sanguine, frecvența factorului P variază în raport cu situația geografică: în Europa, ea oscilează în jurul cifrei de 76% indivizi P pozitivi. Factorul P posedă particularitatea că pot fi deosebite mai multe *subgrupuri în raport cu intensitatea de aglutinare a eritrocitelor P* cu serurile anti-P. Astfel, distingem

P_1 cu o frecvență de 8,4%, P_2 cu o frecvență de 36,8% și P_3 cu o frecvență de 30,6%. Serurile anti-P mai slabe dau un procentaj fals de indivizi P-pozitivi, fiindcă aglutinează numai eritrocite P-pozitive cu cantitate mare de aglutinogen.

Serurile anti-P cu care aglutinogenul P poate fi pus în evidență sunt de diferite feluri:

1. Seruri normale umane (această aglutinină a fost denumită de descoperitorul ei „extraglutinină I" și n'ar fi „prea rară", după Landsteiner. Alți autori n'au găsit printre 3 000 de seruri umane niciun singur ser anti-P utilizabil).

2. Seruri imune umane formate prin izoimunizare la transfuzii. Aceste seruri sunt foarte bune, au titru suficient de mare și sunt foarte specifice, dar extrem de rare.

3. Seruri imune dela iepuri care înainte de imunizare au avut un anti-P natural cu titru slab.

4. Seruri animale normale (se întrebuințează în primul rând seruri de porc sau de cal).

S'a descris un caz de aglutinină anti-P la o gravidă, însă nu era sigur vorba de o imunoaglutinină.

Factorul P este prezent la nou născuți și se pretinde că ar fi prezent chiar la fetii de 3—4 luni.

Nu s'a descris până astăzi un ser anti-p.

Sistemul Rh

Desemnarea provine din faptul că aglutinogenul Rh este identic cu aglutinogenul găsit în eritrocitele maimuței *Macacus Rhesus*.

Literatura despre acest sistem a devenit atât de abundentă în ultimii ani, încât este imposibil de a reda conținutul miilor de lucrări apărute. Metodele vor fi redate în capitolul „tehnica", iar problemele de patologie vor fi tratate în capitolele „Transfuzia" și „Boala hemolitică a nou născutului".

Serologia sistemului Rh este de obicei socotită ca foarte complicată. Se va încerca să se rezume pe scurt faptele esențiale.

Sistemul Rh posedă un număr mare de aglutinogene. Pentru denumirea lor există două nomenclaturi. Cunoașterea lor este indispensabilă pentru înțelegerea sistemului Rh.

Nomenclatura lui Wiener presupune existența următoarelor aglutinogene și semnele corespunzătoare: Rho, rh', rh'', Rh_1, rhy, Rhz și Hro, hr' și hr''. Din aceste aglutinogene, Rho, rh', rh'' și Hro, hr' și hr'' sunt aglutinogene simple, iar celelalte sunt aglutinogene complexe, și anume RH_1 = Rho + rh', Rhz = Rho + rh'', rhy = rh' + rh'' și Rhz = = rh' + Rho + rh''. Aglutinogenele rhy și Rhz sunt extrem de rare.

Am redat aici ultima nomenclatură a lui Wiener; acest autor a schimbat de mai multe ori propria lui nomenclatură, ceeace a produs multă confuzie. Faptul că unele aglutinogene sunt desemnate cu R, iar altele cu r, este explicat de Wiener în felul următor: aglutinogenul Rho este notat cu literă mare întrucât el este cel mai important pentru clinică, fiindcă este cel mai antigenic, adică produce cel mai mare număr de imunizări și deci cele mai multe accidente posttransfuzionale și cazuri

Scanned with OKEN Scanner

de boală hemolitică la nou născut. Aglutinogenele complexe care conțin acest aglutinogen (Rho) sunt desemnate și ele cu litere mari (Rh_1, etc.). Serurile sunt desemnate în mod corespunzător: anti-Rho, anti-hr, etc.

Nomenclatura lui Race-Fischer, care este bazată pe alte premize teoretice, presupune existența a trei perechi de aglutinogene antitetice, C-c, D-d și E-e. Cele două aglutinogene antitetice sunt desemnate cu aceeași literă a alfabetului. Fiecare din aceste trei aglutinogene poate deci exista sub două forme. Fiecărei forme îi corespunde un ser, de exemplu aglutinogenului D, serul anti-D, aglutinogenului d, serul anti-d (serurile îndreptate împotriva unui aglutinogen complex desemnate în nomenclatura lui Wiener cu un singur simbol, ca de exemplu anti-Rh_1, trebue scrise în nomenclatura lui Race astfel: anti-C + anti-D). Eritrocitele unui individ oarecare pot deci reacționa sau numai cu un singur ser (de exemplu anti-C sau anti-c) sau cu amândouă (cu anti-C și cu anti-c). Această regulă se aplică la toate cele trei perechi de aglutinogene. Eritrocitele unui individ reacționează totdeauna cel puțin cu unul din cele două seruri împerechiate (cu foarte rare excepții). Eritrocitele care conțin numai un singur aglutinogen dintr'o pereche reacționează mai puternic cu serul corespunzător decât eritrocitele care conțin amândouă aglutinogenele. Prezența celuilalt aglutinogen inhibă în măsură mai mare sau mai mică reactivitatea primului. Acest efect este foarte pronunțat la aglutinogenele care sunt antigene bune (care, injectate, provoacă în scurt timp apariția de anticorpi specifici cu titru mare), cum este de exemplu aglutinogenul D. Practic, acest lucru poate fi constatat în felul următor: eritrocitele D care nu posedă aglutinogenul d sunt aglutinate de serul anti-D ceva mai intens decât eritrocitele care posedă afară de aglutinogenul D și aglutinogenul d; diferența nu este mare, fiindcă aglutinogenul d este un antigen extrem de slab, deci, cu efect inhibitor mic. Invers, eritrocitele d care nu posedă aglutinogenul D sunt aglutinate mult mai puternic de un ser anti-d decât eritrocitele care posedă și aglutinogenul D, deoarece D este un antigen puternic cu efect inhibitor pronunțat. Diferența de titru dintre cele două feluri de eritrocite poate atinge chiar 1 : 8.

— Diferențele de antigenicitate dintre diferitele antigene din sistemul Rh au o mare importanță clinică. Antigenul D este cel mai bun: 90% din imunizările din sistemul Rh sunt datorite acestui antigen. Antigenul d este cel mai slab: până acum sunt cunoscute numai câteva cazuri de imunizare anti-d. Deasemenea, serurile anti-d sunt foarte rare. Celelalte seruri ocupă situații intermediare.

Dăm mai jos un tablou cu nomenclatura aglutinogenelor după Wiener și după Race.

	Aglutinogene simple						Aglutinogene compuse			
Race	C	D	E	c	d	e	C+D	D+E	C+D+E	C+E
Wiener	rh'	Rho	rh''	hr'	Rro	hr''	Rh_1	Rh_2	Rh_z	rhy

Procentajul eritrocitelor aglutinate de diferitele seruri din sistemul Rh este redat în următorul tabel:

Race	Wiener	%
anti-D	anti-Rho	85 %
anti-C	anti-rh'	70 %
anti-E	anti-rh''	30 %
anti-d	anti-Hro	65 %
anti-c	anti-hr'	80 %
anti-e	anti-hr''	96 %

Serul anti-D (cel mai important din punct de vedere practic) aglutinează aproximativ 85% din eritrocite în Uniunea Sovietică și în celelalte țări europene. Cercetări efectuate la noi în țară au dat o proporție de 87,12%. Prin eritrocite Rh pozitive și negative se înțeleg de obicei eritrocite D (Rho) pozitive sau negative, deasemenea un ser anti-Rh este un ser anti-D (Rho).

Pentru testul de aglutinare se pot întrebuința serurile imune ale iepurilor imunizați cu eritrocite de *Macacus Rhesus* sau mai bine seruri imune dela cobai. Această metodă este astăzi puțin folosită.

Se întrebuințează seruri umane recoltate dela indivizi care au fost imunizați involuntar prin transfuzii incompatibile (cu sângele Rh+) sau seruri dela mame care au născut copii eritroblastotici. Se poate întrebuința cu mare folos serul indivizilor hiperimunizați. Astfel, mamele care au născut copii eritroblastotici și au deci anticorpi în serul lor pot fi injectate intravenos cu eritrocite Rh pozitive (e bine să se utilizeze eritrocitele soțului, cu putere antigenică bine cunoscută), ceeace produce o urcare considerabilă a titrului anticorpilor. Bineînțeles, această metodă se poate utiliza numai când femeia respectivă a renunțat definitiv la o sarcină ulterioară.

Analizarea diferitelor feluri de anticorpi din serurile anti-Rh a însemnat un pas înainte pentru diagnosticul anemiei hemolitice a nou născutului, al accidentelor posttransfuzionale, etc., dar în acelaș timp și un progres mare al serologiei generale. Deaceea rezultatele trebue redate aici pe scurt.

Pentru decelarea aglutininelor din serul de cercetat și pentru titrarea lor se întrebuința la început metoda clasică serologică, adică diluția serului în soluție salină fiziologică și suspensia eritrocitelor în aceeași soluție. Această metodă este bazată pe experiențele lui Bordet, din care reiese că prezența electrolitelor în anumite concentrații este absolut necesară pentru precipitare sau aglutinare. Se presupunea că aglutinarea are loc în două faze consecutive: 1) prima a unirii specifice dintre antigen și anticorp fără reacție vizibilă și care nu necesită prezența de electrolite iar a doua, 2) aglutinarea vizibilă, care necesită prezența de electrolite. Se va vedea că cel puțin pentru anumite tipuri de anticorpi prezența de electrolite este o condiție necesară, dar nu suficientă pentru o aglutinare vizibilă [1]. Este știut de foarte mult timp că astfel de anticorpi pot fi produși în mod artificial prin încălzirea serurilor imune timp de câteva

[1] In acest caz procesul se oprește la prima fază, adică la combinarea specifică a antigenului cu anticorpul fără a produce însă o aglutinare vizibilă.

minute la 70 — 80°, prin contact cu anumite concentrații de formol, prin adsorbție pe coloizi, prin extracția lipoizilor serului cu eter și prin multe alte metode. Pe de altă parte, lucrând cu metoda precipitării s'a găsit în ultimii ani că prin imunizare se formează nu numai anticorpi de tipul cunoscut, care să precipite în contact cu antigenul specific, ci și anticorpi infectați cu o disociere a puterii precipitante și combinante. Acești anticorpi puși în contact cu antigenul se combină cu el, dar nu floculează în mod spontan. ci numai amestecați cu seruri floculante de aceeași specificitate. In acest caz ei se găsesc antrenați cantitativ în precipitatul produs.

Nu este deci de mirare că astfel de anticorpi au putut fi găsiți în sistemul Rh. Ei au fost numiți *anticorpi incomplecți*. Metodele care au permis decelarea lor (vezi capitolul de tehnică) au rezolvat problema neconcordanței dintre observațiile clinice și rezultatele analizelor serologice în boala hemolitică a nou născutului. Cazurile de eritroblastoză cu absență de anticorpi în ser (căutați cu metoda veche) au putut fi diagnosticate serologic cu metodele noi, mai fine, care dau o aglutinare vizibilă cu seruri conținând numai anticorpi incomplecți.

Anticorpii incomplecți (glutininele) se deosebesc de anticorpii complecți (aglutininele) prin următoarele :

1. In decursul imunizării aglutininele apar devreme (anticorpi imuni tip „precoci"), glutininele târziu (anticorpi hiperimuni).

2. Aglutininele sunt relativ termolabile (sunt distruse prin încălzire la 56° timp de o jumătate oră), glutininele sunt relativ termostabile.

3. Aglutininele aglutinează eritrocitele în mediu salin, glutininele nu. Deaceea aglutininele sunt câteodată numite în limbajul de laborator anticorpi „salini", iar glutininele „anticorpi albuminoși".

4. In cazul aglutininelor, aglutinatele se desfac ușor de pe peretele eprubetei, pe când la glutinine aglutinatele au tendința de adeziune de fundul eprubetei.

5. Glutininele au o importanță mare pentru patogenia eritroblastozei fiindcă *trec ușor prin placentă* datorită greutății moleculare relativ mici (155 000), pe când aglutininele joacă un rol mai mic în patogenie, având o greutate moleculară mai mare (930 000) și trecând mai greu bariera placentară. Din punct de vedere chimic, aglutininele sunt euglobuline, iar glutininele pseudoglobuline.

Foarte probabil, există mai multe feluri de anticorpi, care pot fi deosebiți și chimic. In acest scurt rezumat vor fi enumerați și caracterizați pe baza metodelor descrise în capitolul „Tehnica".

Nomenclatura variază dela autor la autor și a provocat multe confuzii. Au fost găsite până acum următoarele categorii de anticorpi :

1. Anticorpi blocanți.

2. Anticorpi incomplecți propriu ziși = anticorpi hiperimuni, „albuminoși", glutinine, anticorpi univalenți (aglutininele care acționează și în mediul salin se numesc și anticorpi bivalenți).

3. Anticorpi decelabili cu testul antiglobulinic = criptaglutinoide. Acest test este foarte sensibil și a fost utilizat cu mare succes în ultimul timp pentru studiul proceselor de imunitate la anemiile hemolitice și la diferite alte boli (bruceloză, etc.).

4. Anticorpii decelabili în mediu macromolecular (dextran, colidon etc.) = agloide. Dextranul este produsul metabolismului unor microbi

(*Leuconostoc mesenteroides*) și este compus din molecule filiforme. Posibilitatea aglutinării în mediu de dextran dovedește că o aglutinare vizibilă nu necesită prezența de molecule sferice de proteine.

5. Anticorpii decelabili cu eritrocite labilizate (destabilizate) prin acțiunea unor fermenți proteolitici (tripsină, pepsină, papainā, venin de șarpe, etc.). Această metodă este deasemenea utilizată pentru studiul anemiilor hemolitice.

Cu aceste metode perfecționate au fost cercetate foarte multe seruri anti-Rh și au fost obținute rezultate importante. S'a putut astfel constata că aglutinogenele C, D și E există sub diferite forme. In afară de C și c, cunoscute de mai înainte, există și c^v, C^v și C^w (sau rh^w); variantele de D și E au fost desemnate generic D^u și E^u. Aceste aglutinogene sunt foarte rare. Diferitele feluri de eritrocite D^u (și E^u) se caracterizează prin faptul că, cercetate cu seruri anti-D (respectiv E) care aglutinează în mediu salin, nu sunt deloc aglutinate sau numai de anumite seruri speciale. Există deasemenea eritrocite D^u care aglutinează numai în mediu albuminos sau dau numai un test antiglobulinic pozitiv sau dau reacții negative în mediu albuminos și cu testul antiglobulinic; în acest caz, combinarea cu anticorpul specific poate fi decelată numai prin eluție. Existența eritrocitelor D^u are o oarecare importanță practică fiindcă aceste eritrocite pot fi determinate greșit ca eritrocite D-negative și pot provoca accidente posttransfuzionale.

Există seruri mixte anti-C + antic-C^w formate prin imunizare naturală; aceste seruri nu pot fi făcute monovalente. Amestecând însă în mod artificial un ser antic-C pur cu un ser anti-C^w pur, se poate scoate din acest amestec, prin adsorbție, unul din cei doi anticorpi, de exemplu anti-C, obținând astfel un ser anti-C^w pur. Importanța acestor fapte experimentale pentru teoria formării și specificității anticorpilor este mare.

Anticorpi de diferită specificitate pot fi prezenți în același ser dacă individul respectiv este un bun producător de anticorpi. A fost descris un caz cu prezență de mai mulți anticorpi în ser și un sistem Rh defect; eritrocitele conțineau numai aglutinogenul D în cantitate mare. Deosebit de interesant este faptul că aceste eritrocite erau aglutinate în mediu *salin* de anticorpi incomplecți (albuminoși).

Sistemul Kell-Cellano

Prezența aglutinogenului Kell se notează cu litera K, iar absența lui, care coincide totdeauna cu prezența aglutinogenului Cellano, cu litera k. Aglutinogenul K este identic cu aglutinogenul Si. Anticorpul anti-K a fost găsit sub formă incomplectă la accidente posttransfuzionale și la mame de copii eritroblastotici. Proprietatea Kell este independentă de toate celelalte proprietăți grupale. Frecvența acestui aglutinogen este K + = 10,17%, K − = 89,83%. Frecvența lui k este k + = 99,8%, iar k − = 0,2%.

Până acum a fost descris un singur ser anti-Cellano (anti-k). Astfel de seruri sunt probabil foarte rare.

Sistemul Lewis

Este sistemul cel mai complicat și are legături multiple cu sistemul grupurilor sanguine clasice. Până acum se cunosc trei aglutinogene și

serurile corespunzătoare denumite Le^a, Le^b și X_x, respectiv anti-Le^a, anti-Le^b și anti-X. Frecvența lui Le^a la adulți este de 20%, a lui Le^b de 74%. Eritrocitele a 6% dintre indivizi nu reacționează nici cu serul anti-Le^a, nici cu serul anti-Le^b. Aceste cifre sunt exacte numai pentru adulți și pentru indivizicare aparțin grupului O și A_2. Până acum este singurul sistem de proprietăți grupale unde a fost observată această dependență de vârstă și de grupurile sanguine clasice. La nou născuți și la sugari procentajul de Le^{a+} este mult mai mare, iar cel de Le^{b+} mult mai mic; cu vârsta scad valorile de Le^{a+} și cresc concomitent cele de Le^{b+}; valorile de Le^{a+} sunt cele mai mari la indivizii O și A_2; la indivizii A și în mai mică măsură la indivizii B, aglutinabilitatea eritrocitelor prin seruri anti-Le^a este inhibată, lucru care se constată prin procentajul mai mic la indivizii Le^{a+} la aceste grupuri.

Aglutinina anti-X a fost până acum găsită numai sub forma incomplectă. Persoanele care nu posedă proprietatea x nu pot poseda proprietatea Lewis.

Persoanele care nu sunt secretori în sistemul A B C sunt Le^{a+} pozitivi, și invers, indivizii Le^{b+} sunt secretori.

Substanțele Lewis sunt secretate în cantități foarte mari în salivă și se găsesc la fel ca substanțele grup-specifice O și A în lichidul chisturilor ovariene pseudomucinoase. Din cauza frecvenței mai mari a aglutinogenului Lewis în secreție decât în sânge sistemul a fost numit sistem de substanțe secretate în loc de sistem de substanțe grup-specifice ale eritrocitelor.

S'au observat accidente posttransfuzionale deși se pretinde că aglutinina anti-Lewis ar fi o aglutinină specifică la rece.

Sistemul Lutheran

Acest anticorp a fost descoperit împreună cu alți patru în serul unui individ care suferea de lupus eritematos cu anemie după o serie de transfuzii. Perechea de două aglutinogene antitetice a fost desemnată Lu^a și Lu^b. Până acuma încă nu s'a găsit un ser anti-Lu^b. Frecvența lui Lu^a este de 7,9%, iar a lui Lu^b de 92,1%. Serul anti-Lu^a este până acum singurul care nu dă reacții pozitive în testul antiglobulinei.

Proprietatea Duffy

Perechea de două aglutinogene antitetice a fost numită aici Fy^a și Fy^b. Până acuma au fost găsite foarte puține seruri anti-Fy^a și numai un singur ser Fy^b. Primul ser Fy^a descoperit a provocat un accident posttransfuzional la un bolnav cu hemofilie. S'a crezut la început că ar exista legături cu hemofilia, dar această părere n'a putut fi confirmată. Serul anti-Fy^a posedă particularitatea de a nu aglutina, el sensibilizează numai eritrocitele pentru testul antigloculinic. Serurile anti-Fy^a și anti-Fy^b dau reacții antitetice, adică toate eritrocitele care nu sunt aglutinate de serul anti-Fy^a sunt aglutinate de serul anti-Fy^b și invers.

★

In afară de sistemele descrise există multe alte aglutinogene în eritrocitele umane. Amintim numai aglutinogenele F, Q, G și H desco-

Scanned with OKEN Scanner

perite de mai mult timp și aglutinogenele Gobbins (7,5% reacții pozitive) și Levay descoperite în ultimul timp. Fiind foarte rare, aceste aglutinogene n'au importanță practică.

Astăzi se cunosc mai mult de un milion de combinații antigenice posibile. Cu serurile mai frecvente se pot distinge de pe acum mai mult de 30 000 de combinații.

Se pare că nu este prea departe timpul când individualitatea serologică va fi un fapt împlinit, putându-se stabili identitatea unui individ tot atât de ușor ca și cu ajutorul amprentelor digitale.

Serurile descrise mai sus, care sunt specifice în sensul serologic, adică aglutinează *numai* cu aglutinogenul corespunzător din eritrocitele normale, dau procentaje foarte diferite de reacții pozitive; frecvența acestor aglutinogene este foarte variabilă. Astfel, serul anti-Lu^a dă 7,9% reacții pozitive, iar serul anti-k 99,8%. Un alt ser care a fost descris reacționează cu un aglutinogen atât de rar, încât a aglutinat numai cu o *singură* probă de sânge uman din câteva mii care au fost cercetate.

POLIAGLUTINABILITATEA ERITROCITELOR

Există eritrocite umane care sunt aglutinate, dacă nu de toate, totuși de foarte multe seruri umane, indiferent dacă aparțin grupului A, B sau O. Acest fenomen, observat la indivizii sănătoși sau bolnavi, a fost numit poliaglutinabilitate. Ea nu este constantă, ci reversibilă în multe cazuri, adică poate deveni mai slabă după un anumit timp și, în sfârșit, poate dispărea complect. Mecanismul intim al acestui fenomen, al formării unui antigen nou sau poate mai multor antigene noi, n'a fost încă studiat, dar se pare că este înrudit cu fenomenul paraglutinabilității.

PIERDEREA AGLUTINABILITĂȚII ERITROCITELOR

A fost observat și fenomenul invers, pierderea aglutinabilității eritrocitelor, adică distrugerea aglutinogenelor într'un eritrocit aparent intact și distrugerea substanțelor grup-specifice disolvate. Acestea din urmă sunt distruse de un ferment prezent în filtratele culturilor de *Clostridium welchi,* iar aglutinogenele din eritrocite printr'un contact de câteva ore cu o soluție salină fiziologică preparată dintr'o apă distilată în care se găsesc totuși anumite substanțe chimice neidentificate până acum (plumb?). Pierderea aglutinabilității este electivă. Aglutinogenul cel mai sensibil este P, urmează M și N (care devine aparent N_2!); ultimul este distrus aglutinogenul A, fiind cel mai rezistent (este vorba de eritrocite A M N P). Distrugerea aglutinabilității poate fi împiedicată prin adaus de tampon de fosfați.

PANAGLUTINABILITATEA ERITROCITELOR

Am văzut mai sus că eritrocitele umane pot fi labilizate prin acțiunea unor fermenți proteolitici, astfel că aglutinează în mediu salin, care fără acest tratament prealabil al eritrocitelor ar fi fără efect (decelarea anticorpilor incomplecți cu eritrocite tripsinizate). Alți fermenți produși de metabolismul unor anumiți microbi labilizează erotrocitele și mai puternic: ele devin panaglutinabile, adică sunt aglutinate de toate serurile umane

normale. In această privință trebue subliniat că acțiunea prelungită a tripsinei poate deasemenea duce la o labilizare extremă a eritrocitelor, care provoacă autoaglutinarea lor (vezi „Tehnica").

Descoperirea panaglutinabilității se datorește — la fel ca descoperirea hemaglutinării prin virus — unei întâmplări. S'a observat că probele de eritrocite, recoltate de mai multe zile și lăsate pe masa laboratorului, nu mai aglutinează specific, în sensul că aglutinează nu numai cu serurile-test corespunzătoare, ci și cu alte seruri umane alese la întâmplare. Astfel, eritrocitatele O neaglutinabile prin seruri-test pot fi aglutinate de seruri A B (O), care în general nu conțin aglutinine pentru eritrocitele normale. Studiind acest fenomen, s'a găsit că probele au fost infectate (germenii au fost numiți: bacilul M, G, etc.) și că prin metabolismul microbian s'au desvoltat substanțe care au transformat eritrocitele în sensul formării unui antigen nou (sau al desvăluirii unui antigen ascuns) numit T, care reacționează cu un anticorp anti-T prezent în toate serurile normale. Specificitatea acestui antigen poate fi dovedită prin formarea unui ser imun specific prin injecții de eritrocite panaglutinabile la iepuri.

Pentru transformarea eritrocitelor se utilizează în ultimul timp filtratul de vibrion holeric, a cărui acțiune de transformare este rapidă (10 minute contact la temperatura camerei) și sigură.

Eritrocitele tratate cu periodat de potasiu devin deasemenea panaglutinabile. Este remarcabil că noul antigen format prin tratarea eritrocitelor cu periodat poate fi diferențiat serologic de cel produs prin injecția eritrocitelor tratate cu filtrat de vibrion holeric. Serurile imune nu dau reacții încrucișate.

Aglutinarea eritrocitelor umane *normale* prin seruri panaglutinante nu trebue confundată cu panaglutinabilitatea eritrocitelor transformate. Seruri umane infectate cu anumiți microbi (mai ales din grupul *Corynebacterium*) devin panaglutinante, adică aglutinează toate eritrocitele umane normale. S'a putut arăta prin experiențe de adsorbție că este vorba de o reacție serologică și că aglutinina poate fi deosebită de aglutinina anti-T, care aglutinează eritrocitele transformate.

Eritrocitele tratate cu suspensii de virus din grupul influenței devin panaglutinabile. Eritrocitele tratate cu filtrat de vibrion holeric nu mai sunt aglutinabile prin suspensii de virus (vezi „Hemaglutinarea prin virus").

HEMAGLUTINAREA PRIN MICROBI, FILTRATE MICELIENE ȘI TOXINE

Diferitele feluri de hemaglutinări redate mai sus sunt hemaglutinări serice, adică aglutinări de eritrocite normale sau transformate, provocate de seruri. Serurile nu sunt însă singurele substanțe care provoacă aglutinarea eritrocitelor. Astfel, aglutinarea eritrocitelor de către suspensii de microbi este demult cunoscută, însă nu i s'a atribuit importanță. In ultimul timp ea a fost studiată mai îndeaproape, totuși mecanismul ei este încă necunoscut, iar factorul hemaglutinant conținut în microbi încă n'a putut fi identificat. Despre mecanismul reacției se știe că receptorii celulari ai eritrocitelor care reacționează în hemaglutinarea microbiană

sunt diferiți de cei ai hemaglutinării serice (în ser anti-Rh, anti-A, ser imun de oaie, etc.). Hemaglutinarea microbiană poate fi foarte intensă și rapidă (de exemplu, *E. coli*) sau mai lentă și mai slabă (*H. pertussis* faza a II-a). Până acum a fost studiată ceva mai detaliat hemaglutinarea prin *E. coli* și *H. pertussis*.

In ceeace privește *E. coli* au fost cercetate raporturile între structura antigenică și puterea aglutinantă. Se pare că patogenitatea este legată de structura antigenică și în oarecare măsură de puterea hemaglutinantă. Există deasemenea legături cu puterea hemolitică. Hemaglutinarea este de obicei executată cu suspensii de *E. coli* deoarece filtratul de cultură de *E. coli* în bulion este inactiv. Totuși s'a putut izola în ultimul timp factorul hemaglutinant din *E. coli* în stare disolvată, fie prin păstrarea îndelungată la 4° a suspensiilor microbiene în soluție salină fiziologică, fie prin alte metode.

La aglutinarea eritrocitelor prin suspensii de *E. coli* poate fi observat fenomenul „aglutinării reciproce", dacă eritrocitele folosite sunt suspendate în propriul lor ser și dacă acest ser conține anticorpi anti-coli. In acest caz are loc o aglutinare dublă: pe de o parte sunt aglutinate eritrocitele formând grunji roșii mai mari, pe de altă parte microbii formând grunji albi mai fini.

Deși la hemaglutinarea microbiană nu există o specificitate în sensul serologic, totuși hemaglutinarea este oarecum selectivă, adică o anumită specie de microbi nu aglutinează toate eritrocitele la fel, indiferent de apartenența lor de specie, ci există grade diferite de aglutinabilitate; în această privință, hemaglutinarea microbiană seamănă cu hemaglutinarea prin virusuri (vezi spectrul de hemaglutinare la virusuri).

Hemaglutinarea în grupul hemofililor a fost studiată la *H. pertussis*, unde are și o importanță practică. Hemaglutinarea are loc cu suspensii de microbi dintr'o cultură proaspătă sau cu filtratul de cultură. Puterea hemaglutinantă este proporțională cu antigenicitatea culturii: cel mai mare titru hemaglutinant îl au culturile din faza I. De altfel, pentru producerea de vaccinuri superioare, indicele cel mai bun este titrul hemaglutinant, iar nu aglutinabilitatea culturii prin seruri antimicrobiene sau puterea sa de adsorbție. Puterea hemaglutinantă poate fi specific inhibată de serurile imune.

Hemaglutinarea prin *Shigella alcalescens* este remarcabilă prin faptul că tocmai acest bacil este hemaglutinant in vitro, iar nu *Shigella dysenteriae*, care este foarte patogen pentru om.

Aglutinarea cu lipoizii bacilului Koch a fost până acum foarte puțin studiată; ea se aseamănă cu hemaglutinarea prin lipoizi de altă proveniență și n'are nicio legătură cu hemaglutinarea indirectă prin tuberculină, care va fi tratată la reacțiile de suport.

Toxina botulinică este până astăzi singura exotoxină cu putere hemaglutinantă cunoscută. Numai toxina A hemaglutinează. Ea poate fi astfel ușor deosebită in vitro de toxina B. Există un spectru de aglutinabilitate ca la hemaglutinarea cu virusuri, de exemplu eritrocitele de om sunt bine aglutinabile, cele de cobai mai puțin; hemaglutinina este neutralizată de serurile imune specifice.

Hemaglutinarea prin venin de șarpe a fost descrisă, dar n'a fost studiată detaliat.

Scanned with OKEN Scanner

FITAGLUTININELE

Extractele de plante diferite (abrină, ricină, etc.) hemaglutinează. Și aici există un „spectru de aglutinabilitate". Nu se știe până acum de ce depinde această aglutinare selectivă, variabilă dela extract la extract. In ultimul timp s'a constatat că anumite extracte aglutinează numai eritrocitele A, iar altele numai eritrocitele O. Nu s'au găsit până acuma extracte de plante care să aglutineze numai eritrocitele B. Dacă s'ar găsi extracte selective pentru grupul B, aceste extracte din plante care sunt extrem de ieftine ar putea fi folosite pentru determinarea grupurilor sanguine în locul serurilor-test.

HEMAGLUTINAREA PRIN VIRUSURI

Poate fi tratată aici numai sumar. Ea a fost descoperită în felul următor: la scoaterea lichidului amniotic dintr'un ou fecundat, infectat cu virusul influenței, a fost deschis întâmplător un mic vas sanguin; sângele s'a amestecat cu lichidul infectat și s'a produs hemaglutinarea. Importanța hemaglutinării pentru studiul teoretic al diferitelor virusuri este mare și aplicațiile ei practice sunt multilaterale; trebue să ne mărginim aici la faptele esențiale bine stabilite. Hemaglutinarea prin virusuri este caracterizată prin următoarele particularități:

1. Spectrul de aglutinabilitate caracteristic pentru fiecare virus.
2. Aspectul aglutinatelor (vezi „Tehnica").
3. Aglutinarea eritrocitelor este precedată de adsorbția particulelor de virus, lucru care a putut fi verificat cu microscopul electronic. Aglutinarea eritrocitelor este reversibilă și însoțită de eluția virusului nemodificat care se găsește aproape în întregime în lichidul de eluție. Acest fapt a fost utilizat cu succes pentru concentrarea și purificarea virusurilor.
4. Eritrocitele care au fost în contact cu virusul, și deci aglutinate, pierd prin eluție capacitatea de a fi aglutinate din nou de același virus. Totodată, ele pierd capacitatea de a fi aglutinate de anumite alte virusuri.
5. Eritrocitele aglutinate prin virusuri devin panaglutinabile după eluție.

Au fost publicate sute de lucrări despre mecanismul hemaglutinării prin virus; s'au realizat progrese mari, însă problema nu este complect elucidată nici până astăzi. S'a văzut că eritrocitele aglutinate prin virus devin panaglutinabile. Deoarece acțiunea filtratului de vibrion holeric este identică și este explicată prin acțiunea unui ferment (de altfel neidentificat până acum), s'a formulat ipoteza fermentativă a hemaglutinării virotice. Această ipoteză a fost sprijinită de o mulțime de experiențe. Astfel s'a putut arăta că substanțele mucoase inhibă hemaglutinarea. Ar fi vorba deci de o mucinază care atacă un mucopolizaharid din eritrocit.

Hemaglutinarea prin virusuri poate fi inhibată nespecific de seruri normale și specific de seruri imune (vezi „Tehnica"). Neutralizarea specifică prin seruri imune homoloage a ajutat mult la studiul multor probleme virologice. Cu această metodă s'a putut studia comparativ valoarea diferitelor vaccinuri împotriva influenței, creșterea anticorpilor speci-

Scanned with OKEN Scanner

fici in timpul bolii şi convalescenţei şi diferenţierea serologică a diferitelor tipuri de virus (de exemplu, tipurile A şi B ale virusului influenţei).

AGLUTINAREA PRIN SUBSTANŢE CHIMICE CU STRUCTURĂ CUNOSCUTĂ

După cum s'a văzut, hemaglutinarea poate fi provocată nu numai de seruri, ci şi de o serie întreagă de alţi factori hemaglutinanţi, de substanţe macromoleculare cu structură încă nestabilită. Dar există substanţe cu structură mult mai simplă şi bine cunoscută care au un efect hemaglutinant net; mai mult decât atât, hemaglutinarea poate fi produsă chiar de corpul chimic cel mai simplu, atomul respectiv, ionul.

Se vor da aici, pe scurt, câteva exemple. Hemaglutinarea prin tripaflavină este bine cunoscută; raporturile dintre puterea hemaglutinantă a tripaflavinei şi puterea ei aglutinantă faţă de suspensii microbiene în faza „R" încă n'au fost lămurite.

Acţiunea acidului tanic este foarte complexă. In concentraţii mari taninul floculează eritrocitele la fel ca proteinele, în diluţii mari însă (mai mult decât 1 : 20 000) hemaglutinează. Deşi acidul tanic este el însuşi hemaglutinant, poate inhiba hemaglutinarea prin virusuri sau prin seruri specifice. In alte condiţii experimentale are efect auxiaglutinant. Impreună cu alexina poate hemoliza şi poate deci servi ca model simplu al unei hemolizine complexe. Acidul fluorhidric este deasemenea hemaglutinant.

Hemaglutinarea prin ionul cupru are importanţă practică fiindcă urme chiar extrem de slabe de cupru mai au efect hemaglutinant. Dacă sa hemaglutinarea prin virusuri se lucrează cu o apă distilată, respectiv cu soluţie salină fiziologică care conţine urme de Cu, testul de hemaglutinare cu virusuri poate da false rezultate pozitive.

Aglutinarea eritrocitelor prin cupru este însoţită de adsorbţia cuprului şi de schimbarea potenţialului electrocinetic al eritrocitului. Se ştie că un eritrocit normal are un potenţial negativ. Incercările moderne de a explica hemaglutinarea printr'o concepţie unitară fizico-chimică s'au bazat pe faptul că potenţialul electrocinetic al eritrocitului se schimbă nu numai la aglutinarea cu cupru, ci şi la imunoaglutinarea eritrocitelor de oaie prin ser imun anti-oaie, şi la aglutinarea eritrocitelor prin virusuri. Această diminuare a încărcării electrice se petrece şi atunci când cantitatea de aglutinină adsorbită nu produce o aglutinare vizibilă.

In afară de aceasta s'a putut constata că aglutinarea serică este influenţată de încărcarea electrică a lamei de sticlă pe care se petrece aglutinarea.

Au fost studiate deasemenea în ultimul timp fenomenele de adeziune dintre aglutinatul format pe fundul eprubetei sau pe lamă şi sticlă. Există aglutinate care se desfac numai cu mare greutate, chiar prin agitare puternică, şi aglutinate care sunt foarte puţin aderente şi se desfac foarte uşor (de exemplu, aglutinatele formate prin aglutininele la rece).

REACŢIILE DE SUPORT

Principiul reacţiilor de suport este următorul: ca substanţe de suport se utilizează particule mici cu suprafaţă mare, inanimate (colodiu, etc.) sau animale (bacili, eritrocite). Ca material de adsorbit se întrebuin-

Scanned with OKEN Scanner

țează sau particule vii (virusuri) sau substanțe chimice (polizaharide, etc.). Prin jocul forțelor electrice polare, poate și prin afinități chimice, substanța adsorbită se lipește de suprafața mare a adsorbantului, însă fără a produce o aglutinare vizibilă. Aceste particule încărcate și învelite cu antigen sunt apoi puse în contact cu serul homolog specific. Urmează o reacție vizibilă (precipitare, aglutinare sau hemoliză). Prin acest procedeu se pot obține reacții pozitive specifice acolo unde celelalte metode serologice au dat greș.

Asemănarea reacției cu testul antiglobulinic este superficială. Este adevărat că ambele reacții sunt compuse din doi timpi, din care numai al doilea reprezintă reacția vizibilă, dar la testul antiglobulinic substanța care reacționează cu suprafața eritrocitului este un anticorp specific, iar la reacțiile de suport un antigen.

A doua fază este identică în sensul că, la testul antiglobulinic, anticorpul specific legat de suprafața eritrocitului se comportă și el ca antigen față de serul precipitant anti-om.

Reacțiile de suport au fost folosite cu succes pentru punerea în evidență a reaginelor în serul indivizilor alergici la insulină, iar autorii sovietici le-au folosit pentru studiul serologiei infecțiilor virotice (rujeolă, hepatită virotică, etc.).

Aici vor fi discutate pe scurt numai reacțiile care folosesc ca suport eritrocite și unde deci reacția vizibilă îmbracă forma unei aglutinări.

După ce a fost arătat că anticorpii cu acțiune împotriva virusului oreionului pot fi ușor puși în evidență cu această metodă, s'a observat că în loc de particule de virus pot fi adsorbite deasemenea pe suprafața eritrocitelor extracte microbiene, ca de exemplu extracte de *H. pertussis* și de multe alte specii.

Deosebit de important este faptul că exteriorizarea reacției poate fi modificată prin adăugarea alexinei, care transformă reacția de aglutinare în hemoliză.

Reacția devine astfel mai sensibilă în unele cazuri. Această hemoliză este până astăzi singurul exemplu cunoscut unde un proces imunologic, legat numai de o substanță adsorbită de suprafața eritrocitului, dar care nu intră în compoziția normală a celulei, poate provoca hemoliza. Se pare că explicația a fost găsită prin studiile întreprinse cu polizaharide extrase din bacilul Koch. Fixarea acestor polizaharide pe eritrocit pare să aibă loc în două faze. Prima ar fi adsorbția, urmată de o combinare mai intimă chimică.

Această interpretare este sprijinită de faptul că prin adsorbție se schimbă spectrul de adsorbție al hemoglobinei și de faptul că imunizarea unor iepuri cu aceste eritrocite sensibilizate provoacă apariția de anticorpi specifici.

Reacția de aglutinare cu eritrocite adsorbite a fost în ultimul timp larg utilizată în serodiagnosticul tuberculozei. Se pare că rezultatele ar fi superioare celor obținute cu metoda de fixare a alexinei cu antigen metilic. Reacția a fost folosită deasemenea cu ucces pentru serodiagnosticul febrei tifoide și paratifoide, al brucelozei, tularemiei și histoplasmozei.

Autorii care s'au ocupat cu această reacție în ultimele trei boli citate discută problema dacă substanțele adsorbabile sunt identice sau nu cu alergenele responsabile de reacțiile cutanate în aceste boli.

Scanned with OKEN Scanner

TEHNICA REACȚIILOR DE AGLUTINARE ȘI HEMOLIZĂ

RECOLTAREA SÂNGELUI

Se poate întrebuința sânge venos sau capilar (din pulpa degetului). La nou născuți și sugari se folosesc pentru recoltarea cantităților mici de sânge tuburi capilare care sunt apoi centrifugate pentru separarea serului. *Pentru obținerea eritrocitelor* se utilizează substanțe anticoagulante (soluție de citrat de sodiu 3,8%, cristale de oxalat, etc.) sau se utilizează butonul de eritrocite de pe fundul eprubetei, care n'a fost prins în chiag. In caz de nevoie se pot obține suspensii de eritrocite prin spălarea chiagului cu soluție salină fiziologică. Eritrocitele trebue spălate de două ori cu soluție salină fiziologică înainte de întrebuințare, dar nu mai mult. Spălările repetate micșorează aglutinabilitatea lor. Eritrocitele test se păstrează destul de bine pe chiagul sanguin. Ele pot fi astfel păstrate la 4° timp de 3—4 zile. Nu se recomandă păstrarea suspensiilor de eritrocite în soluție salină fiziologică sau pe citrat simplu. Eritrocitele se păstrează însă bine în soluții care conțin stabilizatori, ca de exemplu glucoza. O bună rețetă este următoarea : Soluția *a* : Citrat trisodic 3 g, apă distilată 80 cm³. Soluția *b* : glucoză 11 g, apă distilată 200 cm³. Soluțiile se fierb mai întâi separat, apoi încăodată după amestecare. Amestecul se păstrează la răcitor la 4°.

Serul trebue să fie limpede după centrifugare și este apoi inactivat 30′ la 56°. Serurile test trebue recoltate steril. Adăugarea de antiseptice (fenol, acid boric, etc.) nu este absolut necesară. Serurile se păstrează în fiole închise la 4°.

Serurile-test pentru determinarea grupelor sanguine sunt obținute prin venepuncție. Nu se folosesc seruri dela bolnavi, copii și bătrâni, întrucât la aceștia izoaglutininele naturale au deseori titruri scăzute.

Se controlează titrul, aviditatea și specificitatea serurilor. Prin titru se înțelege cea mai mare diluție de ser care mai dă aglutinare netă. Prin aviditate se înțelege timpul necesar pentru formarea de aglutinate bine vizibile. Ea se determină pe lamă.

Specificitatea se determină pe lamă sau în eprubetă. Un ser este specific dacă aglutinează numai eritrocitele corespunzătoare. De exemplu, un ser anti-A trebue să aglutineze eritrocite A. Afară de aceste seruri cu izoaglutinine naturale se pot întrebuința seruri imune animale, de exemplu, seruri imune anti-A dela iepure, la care se obțin ușor seruri cu titru foarte ridicat (1 : 10 000) și care se conservă bine. Aceste seruri sunt deosebit de potrivite pentru diagnosticul unui anti-A slab (A_3, etc.).

In ultimul timp au fost folosite cu succes seruri imune dela voluntari obținute prin injecții de salivă sterilă dela secretori. Determinarea grupurilor sanguine prin fitaglutinine rămâne o problemă de viitor.

DETERMINAREA GRUPURILOR SANGUINE

Determinarea grupurilor sanguine poate fi făcută fie prin determinarea aglutinogenelor din eritrocite, fie a aglutininelor conținute în ser.

Prima metodă (Beth-Vincent) utilizează seruri-test cunoscute de grup A (β), B (α) și O (α, β) și eritrocite necunoscute al căror grup trebue determinat.

Cea de a doua metodă folosește eritrocite-test cunoscute de grup A, B și O și seruri necunoscute, care trebue determinate.

Serurile se folosesc inactivate (½ oră la 56°) sau li se adaugă citrat 3,8% (tehnica Institutului de Hematologie) pentru a anula acțiunea inhibantă a alexinei asupra aglutinării.

1. **Tehnica pe lame** este cea mai întrebuințată și cea mai simplă. Se adaugă pe o lamă bine degresată la o picătură de ser-test o picătură de suspensie de eritrocite 3% în soluție salină fiziologică, se amestecă bine și se citește rezultatul după 10 minute. O bună modificare a acestei metode este metoda plăcilor cu godeu.

Determinarea apartenenței de grup a eritrocitelor este făcută nu numai cu serurile-test A II (β) și B III (α), ci a treia picătură de ser test O (γ, β) este absolut necesară pentru controlul celorlalte seruri test; astfel poate fi descoperit un A mai slab, deoarece aglutinina anti-A din serurile O este de obicei mai puternică decât cea anti-A din serurile B III. Se recomandă pentru anumite situații speciale și a IV-a picătură de ser A B IV (o) ca martor negativ (decelarea eritrocitelor panaglutinabile la probe de sânge recoltate nesteril și trimis vara prin poștă) și a V-a picătură de ser propriu (pentru decelarea autoaglutinării în anemiile hemolitice, etc.).

Determinarea apartenenței de grup a eritrocitelor trebue controlată prin determinarea serurilor corespunzătoare cu eritrocit-test A, B și O, ultimele servind ca martor negativ.

2. **Metoda eprubetelor.** Se lucrează cu 0,2 (0,1) cm³ ser la care se adaugă 0,1(0,05) cm dintr'o suspensie 1% de eritrocite în soluție fiziologică.

a) După un contact de 5 minute la temperatura camerei se centrifughează (2 minute la 1 000—2 000 de turații sau, la nevoie, cu o centrifugă de mână). Se citește reacția prin scuturarea ușoară a fundului eprubetelor.

b) Eprubetele se pun la termostat la 37 . Reacția se citește după 1—1½ oră; cazurile dubioase sunt recontrolate după încă o oră la temperatura camerei. Reacțiile pot fi citite deasemenea după un contact de 4 ore la temperatura camerei.

3. **Metoda capilară.** Se recomandă pentru cantități mici de ser și de sânge. Metoda este elegantă și dă rezultate precise dacă este bine lucrată. Se folosesc tuburi capilare de sticlă.

4. Determinarea grupurilor sanguine poate fi făcută după metoda cunoscută a determinării vitezei de sedimentare a eritrocitelor (metoda este spectaculoasă, dar fără avantaje practice).

Greșeli la determinarea grupurilor sanguine

Formarea de rulouri are loc numai în ser nediluat. Ea poate da impresia unei aglutinări adevărate. Diagnosticul diferențial poate fi făcut foarte ușor în felul următor: prin diluție cu soluție salină fiziologică rulourile se desfac, în timp ce aglutinatele persistă. Controlul microscopic al aglutinării permite deasemenea diferențierea. Adevăratele aglutinate sunt formate din grămezi de eritrocite, pseudoaglutinatele din fișicuri.

Aglutininele la rece pot simula o aglutinare specifică. Diagnosticul diferențial se face prin încălzirea la 37°. Aglutinatele produse de aglutininele la rece dispar, celelalte rămân. Aglutininele la rece au fost cauza

unor determinări greșite de grup. Dacă la determinarea grupurilor sanguine prin seruri-test iese un procentaj mare de eritrocite A B, acest rezultat este totdeauna suspect de a fi cauzat de aglutinine la rece.

Afară de aglutininele la rece „banale" nespecifice, există și aglutinine la rece specifice (α_1, α_2, anti-P, etc.). Și ele pot da false rezultate pozitive, care pot fi evitate deasemenea prin încălzirea probelor la 37° și prin întrebuințarea de eritrocite A_1 și A_2 ca eritrocite-test.

Serurile neinactivate pot provoca hemoliza sau inhiba aglutinarea. Aceasta se evită prin inactivarea serurilor.

Panaglutinabilitatea eritrocitelor se evită dacă se lucrează cu eritrocite proaspete sau bine conservate.

Serurile pot deveni panaglutinante dacă sunt infectate. Lucrând cu seruri sterile, această greșală poate fi ușor evitată. Aglutinarea nespecifică prin seruri panaglutinante și aglutinarea eritrocitelor panaglutinabile pot fi deasemenea evitate prin diluarea serurilor, deoarece titrul izoglutininelor este de obicei mai mare decât cel al serurilor panaglutinante și al aglutininelor anti-T.

O altă cauză importantă de greșeli o formează serurile prea slabe, Rezultatele negative datorite acestei cauze pot fi evitate dacă se întrebuințează seruri cu titru mare, bine conservate și care înainte de întrebuințare au fost cercetate cu eritrocite A și B. Serurile anti-A trebue controlate cu eritrocite-test A_2B slab aglutinabile.

Se recomandă pentru determinarea unui A slab întrebuințarea a mai multe seruri anti-A (sau a unui amestec de mai multe seruri) cu titru mare, deoarece există, afară de diferențe cantitative, și deosebiri calitative în structura antigenică a aglutinogenului A.

Autoaglutinarea, respectiv aglutinarea cu aglutinine la rece cu amplitudine termică mare poate fi recunoscută prin aglutinarea eritrocitelor proprii și a celor de grup O.

La sfârșit mai trebue amintită o cauză de greșeli care poate avea consecințe practice. De exemplu: o probă de eritrocite este aglutinată de serul-text O +++, de serul-test A deasemenea +++, iar de serul-test B±. Există deci un dubiu, dacă eritrocitele aparțin grupului B sau A B. Făcând proba inversă, adică determinând serul cu eritrocite-test A, B și O, se obține următorul rezultat: cu eritrocite-test A ++, cu eritrocite-test B și O lipsă de aglutinare. Se pune deci diagnosticul de grup B; totuși, acest diagnostic este *greșit*, după cum se va vedea mai jos. Dacă se repetă determinarea serului, dar de data aceasta cu eritrocite A_1 și A_2, se constată că eritrocitele A_1 sunt aglutinate, dar cele A_2 nu. Aglutinarea anterioară a eritrocitelor A se explică prin faptul că au fost, cu mare probabilitate, A_1, frecvența acestora fiind de aproximativ 80%. Dacă este vorba de o probă de sânge luată dela un adult, se poate deci diagnostica grupul sanguin A_2 B (α_1) cu prezența aglutininei iregulare α_1, iar reacția dubioasă ± cu serul-test B trebue interpretată ca pozitivă și trebue confirmată cu alte seruri anti-A puternice (de exemplu, un ser anti-A imun). Dacă însă este vorba de un sânge de sugar, atunci ar fi posibil ca aglutininele din acest ser să fie încă atât de puțin desvoltate încât să aglutineze numai eritrocitele A_1, care sunt mai bine aglutinabile. Diagnosticul diferențial se face în acest caz prin cercetarea serului la 37°. Dacă aglutinina din ser este o aglutinină iregulară, aglutinarea la 37° *nu* mai are loc (sau este mult mai slabă);

aglutinarea dubioasă ± cu serul-test B trebue interpretată ca pozitivă și confirmată prin metoda descrisă mai sus. Dacă însă aglutinina serului cercetat rămâne activă la 37° și este deci o aglutinină normală anti-A, rezultatul dubios cu serul-test B trebue interpretat ca negativ și infirmat prin cercetări ulterioare.

TEHNICA ADSORBȚIEI

Prezența aglutinogenului în eritrocit poate fi determinată nu numai direct prin aglutinare, ci și indirect prin adsorbție. Această metodă este întrebuințată :

1. pentru a determina prezența sau absența unui aglutinogen. Scăderea titrului cu două-trei trepte este o dovadă suficientă pentru a putea afirma prezența receptorului respectiv în eritrocit. Această metodă a fost folosită cu succes pentru determinarea unui A foarte slab (A , etc.) ;

2. pentru a constata dacă un anumit ser conține numai o singură aglutinină sau mai multe. De exemplu : interesează dacă un anumit ser de iepure conține sau nu anti-A natural, deoarece iepurii care conțin în serul lor un anti-A natural sunt mai potriviți pentru prepararea unui ser imun anti-A. In acest scop adsorbim serul respectiv cu eritrocite umane O, eliminând astfel aglutininele de specie anti-om conținute în orice ser de iepure ; dacă după adsorbție serul aglutinează încă eritrocitele A, el conține un anti-A. Deasemenea se folosește adsorbția când *se știe* dinainte că un ser conține mai multe aglutinine, dar se urmărește să se prepare un ser care conține numai o anumită aglutinină. De exemplu, trebue preparat un ser anti-O. Se ia un ser animal normal potrivit și este adsorbit cu eritrocite A_1 B. Prin acest procedeu se elimină aglutininele de specie și cele anti-A și anti-B eventual prezente în acest ser și rămân numai aglutininele anti-O. Acest procedeu se numește purificarea serurilor prin adsorbție.

O adsorbție pare a fi un procedeu simplu, totuși cere multă experiență ca să dea rezultate satisfăcătoare, după cum reiese și din următorul exemplu scurt : pentru prepararea unui ser α_1 prin adsorbție, s'a ales un ser din grupul B (α) potrivit și eritrocite A_2 potrivite (vezi „determinarea subgrupului A"). Serul este inactivat 30' la 56°, eritrocitele sunt spălate de două ori cu soluție salină fiziologică. Sedimentul dens bine centrifugat este pus în contact cu serul în proporție de ½ volum, de exemplu 40 cm³ ser + 20 cm³ sediment. Se lasă în contact 1 oră la temperatura camerei, agitând din când în când. Se centrifughează, se decantează lichidul supernatant (chiar o ușoară hemoliză trebue evitată prin utilizarea unor suspensii de eritrocite proaspete) și se cercetează serul adsorbit cu eritrocite A_1 și A_2. Aglutinarea cu eritrocite A_1 trebue să fie puternică, bine vizibilă, iar reacțiile cu eritrocitele A_2 net negative ; reacțiile intermediare ± ($A_{1,2}$ = A intermediar) trebue să fie foarte rare. Un ser bun se obține numai cu seruri B (α) și eritrocite A_2 alese cu grijă.

TEHNICA DETERMINĂRII SUBGRUPURILOR A

Prin adsorbția serurilor umane B (α) se pot prepara seruri α_1, adică seruri care aglutinează specific eritrocitele A_2, cum s'a descris mai sus. Prin adsorbția unor seruri animale potrivite (cal, porc, și mai ales găină)

cu eritrocitele A_1B se pot prepara seruri σ_2, adică seruri care aglutinează specific eritrocite A_2 și O. Astfel de seruri pot fi obținute deasemenea prin imunizarea caprelor cu bacili Shiga.

Aglutininele α_1 și σ_2 se găsesc foarte rar la indivizii normali din grupul A B și anume σ_2 la indivizii din grupul A_1 B, și α_1 la indivizii din grupul A_2 B. Aceste aglutinine se numesc iregulare, spre deosebire de aglutininele α și β prezente în mod normal în serurile din grupurile O, A și B. Și aceste seruri trebue deseori adsorbite înainte de întrebuințare pentru a evita aglutinarea nespecifică prin aglutininele banale la rece, și anume, serurile σ_2 cu eritrocite A_1 B și serurile σ_1 cu eritrocite O. Rezultatele obținute cu serul α_1 preparat prin adsorbția unui ser B (γ) trebue controlate cu un ser cu aglutinină iregulară α_1, iar cele obținute cu un ser α_2 preparat prin adsorbția unui ser animal, cu un ser uman cu aglutinina iregulară α_2. Reacțiile eritrocitelor cu aceste seruri trebue să fie antitetice, eritrocitele A_1 trebue să reacționeze pozitiv cu ambele feluri de ser α_1 și negativ cu cele α_2, iar eritrocitele A_2 invers. Eritrocitele care nu reacționează cu niciunul din aceste seruri sunt extrem de rare și trebue diagnosticate ca A_2 cu lipsă de aglutinogen heterogenetic H(O).

Dacă nu sunt la îndemână seruri specifice se pot determina subgrupurile prin adsorbție (vezi „tehnica adsorbției"). Metoda este fină și specifică, dar anevoioàsă. Eritrocitele A care adăugate unui ser B (α) în volum de ½—1/1 îl epuizează complect sunt eritrocite A_1; eritrocitele cu putere de adsobrție mai mică sunt eritrocite A_2. Pentru cercetări științifice, adsorbția trebue făcută la diferite niveluri, adică cu diferite volume cu sediment de eritrocite și serul trebue titrat înainte și după adsorbție cu eritrocite A_1; se obțin astfel curbe caracteristice pentru eritrocitele A_1 și A_2. Folosirea de eritrocite martore A_1 și A_2 este obligatorie.

Metoda poate fi executată în capilare cu cantități mici de sânge.

Subgrupurile pot fi deasemenea exact determinate cu metoda titrării. Această metodă necesită folosirea de eritrocite-test A_1 și A_2 și alegerea unui ser potrivit. Sunt bune pentru determinarea subgrupurilor A_1 și A_2 *numai* serurile cu interval mare între titrul obținut cu eritrocitele A_1 și cel obținut cu eritrocitele A_2. De exemplu, un ser care aglutinează eritrocite A_1 până la diluția 1/64, iar eritrocitele A_2 până la diluția $^1{}_4$ este bun, unul care aglutinează eritrocitele A_1 până la diluția 1/64, dar cele A_2 până la diluația 1/32 *nu* este bun. Serurile potrivite pentru această metodă de determinare a subgrupurilor A sunt deasemenea bune pentru prepararea unui ser adsorbit α_1. Eritrocitele A_1 (A-tare) sunt mai bine aglutinabile decât eritrocitele A_2 (A-slab) și dau deci titruri mai mari. Diferența de titru variază însă dela ser la ser.

In sfârșit, grupurile A_1 și A_2 pot fi determinate prin metoda hemolizei întrebuințând seruri *active* O (α, β), adică prin folosirea α-izolizinei. Metoda este elegantă și rapidă, dar are neajunsul că necesită seruri O care hemolizează la temperatura camerei. Aceste seruri sunt relativ rare și trebue reînnoite foarte des, deoarece alexina este repede distrusă chiar dacă serul este păstrat la 4°. Eritrocitele lizate la temperatura camerei sunt A_1 cele nelizate sau aglutinate A_2.

Această metodă poate fi deasemenea executată prin centrifugare. Evităm hemoliza prin centrifugare după un scurt timp de contact și prin diluția serului. Intărind astfel aglutinarea prin centrifugare, obținem

cu eritrocitele A_2 aglutinare, iar cu eritrocitele A_1 lipsă de aglutinare, deci rezultate aparent paradoxale și opuse celor obținute cu seruri inactivate.

Tehnica inhibiției specifice a hemaglutinării prin substanțe specifice de grup disolvate poate fi amintită aci numai pe scurt. Lucrând cu saliva, ea trebue fiartă imediat după prelevare. Astfel, fermentul care atacă substanțele grup-specifice este distrus și saliva devine mai fluidă. Apoi, ea este centrifugată și poate fi ulterior utilizată.

Prezența substanțelor grup-specifice este dovedită prin inhibarea puterii aglutinante a diluției de ser amestecată cu materialul (salivă, extract de organe, etc.) care conține substanțele grup-specifice. Este interesant că inhibiția specifică poate fi demonstrată deasemenea cu tehnica hemolizei. Metoda este folosită pentru decelarea și diferențierea lui A_1 și A_2 în lichide. Acțiunea litică a unui ser imun de iepure anti-A inactivat + alexină (ser proaspăt de cobai) este specific inhibată de lichidele care conțin substanțe grup-specifice; inhibiția prin A_1 este net mai puternică decât prin A_2. Dacă nu avem la dispoziție ser imun de iepure anti-A putem lucra deasemenea cu ser O uman proaspăt.

Schimbarea pipetelor utilizate pentru fiecare diluție de salivă este absolut necesară. In caz contrar se pot obține, prin adeziune la peretele interior al pipetelor, rezultate paradoxale, de exemplu, inhibiția cu diluție 1 : 10 000, iar lipsă de inhibiție cu diluția 1 : 1 000.

In ultimul timp s'a descris următoarea metodă pentru diferențierea subgrupurilor A_1 și A_2. Un ser anti-A natural nu mai aglutinează eritrocitele A după ce a fost pus în contact cu salivă sau cu substanțe specifice de grup purificate. Aceasta este valabil pentru un mediu salin; în mediu albuminos, însă, serul aglutinează eritrocitele A_1 până la același titru ca mai înainte, eritrocitele A_2 deloc sau foarte slab. Metoda poate fi folosită și pentru rezolvarea problemei dacă un ser cercetat anti-A este un ser imun sau nu.

Această problemă poate fi rezolvată la serurile O prin constatarea unei diferențe mari de titru între titrul aglutininelor anti-A și anti-B în favoarea lui anti-A (imunoaglutinină α) sau unei inversiuni de titru, adică unui titru anti-B mai mare decât anti-A (imunoaglutinina β). Serurile imune din sistemul ABO pot fi deosebite de serurile normale prin faptul că dau titruri mai mari în diluții făcute în gumă de accacia decât în soluție salină fiziologică.

Metodele moderne folosite pentru decelarea anticorpilor anti-Rh și a celorlalte aglutinine n'au dat rezultate aici.

TEHNICA ELUȚIEI

Această tehnică este folosită pentru decelarea unui aglutinogen, fiind metoda cea mai fină. Astfel, ea este singura metodă cu care anumite mostre de eritrocite D^u pot fi identificate. Aceste eritrocite nu sunt aglutinate în testul antiglobulinic după un contact de o oră la 37° cu un ser anti-D puternic nediluat, totuși lichidul de eluție aglutinează eritrocite D pozitive.

Eluția mai este folosită pentru purificarea și concentrarea aglutininelor și ulterior la analiza biochimică. Astfel a fost identificată apartenența aglutininelor la rece la fracțiunea globulinică a serúlui. Eluția este bazată pe amplitudinea termică a aglutininelor cerce-

tate. Iată un scurt exemplu : se amestecă 2 cm³ de ser, despre care se știe că conține aglutinina la rece cu titru mare, cu eritrocite umane O, spălate în prealabil de două ori cu soluție salină fiziologică. Se lasă în contact 2 ore la 4°, agitând din când în când. Apoi se centrifughează și se spală sedimentul de două ori cu soluție salină fiziologică de 4°, se decantează bine și se adaugă 0,5 cm³ soluție salină fiziologică caldă la 40°. Se centrifughează din nou într'o centrifugă specială care garantează menținerea acestei temperaturi în timpul centrifugării. Se decantează lichidul supernatant (eluatul) *imediat* după centrifugare și se încearcă activitatea lui.

DETERMINAREA FACTORULUI Rh (Rho, D)

Există multe metode pentru determinarea factorului Rh. In principiu se pot întrebuința toate metodele folosite la determinarea grupurilor sanguine clasice, adică se poate lucra pe lamă, pe placă cu godeuri, în eprubete cu sau fără centrifugare și, în sfârșit, în tuburi capilare dacă avem la dispoziție numai cantități mici de sânge sau de ser.

Dăm mai jos metoda folosită în Centrul de Hematologie și Transfuzie, care este simplă și dă rezultate bune.

Se lucrează cu ser anti-Rh (Rho, D) hiperimun uman. Pentru a putea folosi un ser anti-Rh pentru determinarea factorului Rh la *toate* grupurile sanguine, acest ser, dacă nu provine dela un individ de grup A B IV (o), trebue mai înainte adsorbit cu eritrocite A sau B sau cu salivă de secretori A sau B. Serul folosit în Centrul de Hematologie și Transfuzie aparține grupului A (β) și are un titru anti-B de 1 : 20 ; el este folosit *neadsorbit*, dar diluat 1 : 40. Astfel, eritrocitele B Rh negative nu mai sunt aglutinate de aglutinina anti-B a acestui ser. Acest procedeu este posibil deoarece serul anti-Rh folosit este puternic și aglutinează bine chiar în diluție 1 : 40 în soluție salină fiziologică.

Se lucrează pe placa cu godeuri. Se amestecă 1 picătură de ser anti-Rh diluat 1 : 40 cu o picătură de suspensie groasă de eritrocite *în propriul lor ser*. Se poate întrebuința butonul de eritrocite neaglutinate din fundul eprubetei în care s'a recoltat sânge pentru reacția Bordet-Wassermann sau sânge capilar recoltat pe oxalat *uscat* (cristale). Se amestecă bine, se acoperă cu altă placă, se lasă în contact o oră la 37°, apoi se scoate din termostat și se citește reacția după o scurtă agitare rotatorie pentru a desprinde picătura de pe sticlă. Dacă se lucrează în eprubete, *nu* se recomandă desfacerea sedimentului prin agitare, ci prin mișcări precaute de rotație a eprubetelor pentru a nu distruge aglutinatele fragile.

Metoda de lucru pentru decelarea diferitelor categorii de anticorpi anti-Rh

a) In afară de anticorpi anti-Rh decelabili *în mediul salin* (a) există alte categorii de anticorpi anti-O-Rh, care pot fi decelate numai cu tehnici speciale. Toți acești anticorpi sunt anticorpi incomplecți, în sensul larg al cuvântului, adică în mediul salin se fixează pe suprafața eritrocitelor fără a provoca un efect vizibil (aglutinare).

Scanned with OKEN Scanner

b) Anticorpii „albuminoși" provoacă aglutinarea în orice mediu proteic. Se folosesc în acest scop: ser uman normal adult AB(o) sau izogrup, albumină bovină (20—30%), plasmă umană sau amestec de plasmă umană cu albumină bovină, etc.

c) Anticorpii „blocați", fixându-se în mediu salin, pe suprafața eritrocitelor, le împiedică pe acestea să mai aglutineze ulterior cu alți anticorpi de tip salin.

d) Anticorpii *activi în mediul macromolecular*. Folosind ca diluant în locul soluției saline fiziologice un mediu neproteic macromolecular (dextran, colidon, etc.), reacția de aglutinare dă mai multe rezultate pozitive.

e) Anticorpii decelabili prin *testul antiglobulinic* (vezi acolo).

f) Anticorpi decelabili prin acțiunea lor asupra eritrocitelor labilizate prin acțiunea fermentativă (filtrat de vibrion holeric, tripsină, etc.).

Decelarea anticorpilor anti-Rh într'un ser necunoscut se face în felul următor:

In trei stelaje se pun trei serii de câte 0,2 cm³ din diluțiile de ser 1/1, 1/2, 1/4, 1/8 etc. până la 1/1 024.

Diluțiile se fac cu soluție salină fiziologică și suspensiile de eritrocite 1% tot în soluție salină fiziologică. Se adaugă în toate eprubetele din cele trei stelaje la 0,2 cm³ diluție 0,05 cm³ suspensie de eritrocite O Rh + și se mai face un martor 0,2 cm³ soluție salină fiziologică și suspensie de eritrocite fără ser. Se agită bine, se pune la termostat la 37°, se scoate după o oră, se centrifughează ușor timp scurt și se citește reacția de aglutinare, care trebue să dea acelaș rezultat în cele 3 serii. Se observă ultimul tub aglutinat și se notează a) *titrul aglutininelor saline* (de exemplu ¼). Se scoate cu o pipetă Pasteur efilată lichidul supernatant *până la ultima picătură* din toate tuburile neaglutinate în toate cele trei serii și se înlocuește în prima serie cu ser A B (o) normal adult (sau cu ser homolog, albumină bovină 20%, etc.), se amestecă, se pune iarăși la termostat (în exemplul nostru fără primele trei eprubete), se incubează iarăși o oră la 37°, se scoate și se citește reacția. Titrul obținut reprezintă titrul anticorpilor incomplecți, adică b) *al anticorpilor care aglutinează numai în mediu albuminos* (de exemplu 1/32).

In a doua serie se adaugă la tuburile cu eritrocite neaglutinate 0,2 cm³ din alt ser anti-Rh care aglutinează în mediu salin. Dacă de exemplu acest ser are un titru aglutinant în mediu salin de 1/128, îl întrebuințăm diluat 1/32. Se amestecă, se incubează la 37°, se scoate după o oră. Se citește reacția. Ultimul tub neaglutinat dă titrul anticorpilor blocați (de exemplu 1/16), adică al anticorpilor care împiedică aglutinarea ulterioară prin aglutinine complecte, adică c) *al anticorpilor blocați*.

Sedimentul de eritrocite din a treia serie este spălat de trei ori cu soluție salină fiziologică; după ultima spălare, lichidul supernatant este decantat până la ultima picătură și se adaugă ser antiglobulinic 0,2 cm³. Se agită, se pune la termostat la 37°, se scoate după o oră și se citește, respectiv se notează ultimul tub aglutinat (de exemplu 1/512). Acest test se numește *test antiglobulinic indirect* și este, cum se vede din exemplu nostru, foarte sensibil. El poate fi pozitiv chiar dacă celelalte probe de mai sus sunt negative. El poate fi executat deasemenea pe lamă și fără incubare la 37°. Se recomandă pentru fiecare diluție un martor, la care se adaugă soluție salină fiziologică în loc de ser antiglobulinic.

Scanned with OKEN Scanner

Mai sunt necesari doi martori : unul cu eritrocite Rh pozitive sensibilizate, pentru a verifica dacă serul antiglobulinic poate aglutina bine, și unul cu eritrocite O Rh negative, plus serul de cercetat, pentru a controla dacă anticorpul legat de eritrocite este un anticorp anti-Rh (vezi anemiile hemolitice).

Testul descris mai sus este testul antiglobulinic indirect; testul antiglobulinic direct este folosit pentru decelarea „sensibilizării" eritrocitelor, adică a învelirii lor cu anticorpi. Se execută în felul următor : deoarece fixarea anticorpilor s'a petrecut in vivo se începe cu spălarea eritrocitelor, după care urmează celelalte manipulări descrise mai sus. Trebue subliniat că nici testul antiglobulinic direct, nici cel indirect *nu* este un test specific pentru decelarea anticorpilor anti-Rh (vezi anemiile hemolitice). Serul antiglobulinic este un ser imun obținut prin imunizarea unor iepuri. Această imunizare poate fi făcută sau cu globulină umană purificată sau, mai simplu, cu ser uman, deoarece globulina conținută în serul uman este mult mai antigenică decât albumina (principiul concurenței antigenelor). Inainte de întrebuințare trebue constatat dacă serul este bun. Pot fi întrebuințate seruri cu un titru precipitant față de serul uman normal de cel puțin 1 : 10 000. Serul trebue adsorbit înainte de întrebuințare cu eritrocite umane A, B și O (părți egale), pentru a îndepărta heteroaglutininele normale. Trebue să se lucreze cu mai multe diluții, deoarece la o slabă sensibilizare a eritrocitelor testul poate fi negativ la concentrații mari de ser antiglobulinic (efect de prozonă).

Pentru a evita adsorbția, se poate întrebuința serul antiglobulinic într'o diluție care nu mai aglutinează eritrocitele umane normale (de exemplu, dacă ultima diluție care aglutinează este 1/500, doza de lucru este 1/1 000).

In caz de nevoie pot fi utilizate și seruri precipitante preparate cu alte seruri animale normale, cu condiția să provină dela mamifere.

Dacă nu avem la dispoziție ser antiglobulinic, se poate constata cu următoarea metodă simplă dacă eritrocitele unui nou născut cu eritroblastoză sunt sensibilizate sau nu. Pe o lamă se pun două picături de ser A B (o) dela un individ adult. La prima picătură se adaugă cu ansa de platină o cantitate mică de sânge total de nou născut, iar la a doua (martor negativ), o picătură de sânge total normal. Se amestecă, se lasă în contact 2—3 minute la temperatura camerei, agitând din când în când. Se citește reacția. Dacă eritrocitele nou născutului din prima picătură sunt acoperite de vreun anticorp, se observă o aglutinare fin granulară, pe când în picătura-martor, amestecul rămâne omogen. Proba poate fi executată și în eprubetă cu incubare; proba este tot atât de nespecifică ca și testul antiglobulinic. Reacția se bazează pe faptul că plasma nou născutului nu conține încă cantități suficiente de coaglutinină pentru a produce conglutinare [1]. Dacă se adaugă coaglutinină, sub formă de ser normal adult, survine conglutinarea. Avantajul acestei probe simple constă în rapiditatea ei. Se poate constata în câteva minute dacă o exsanguino-transfuzie trebue făcută sau nu. Nu este necesar să

[1]) Aglutinarea în mediu albuminos se numește cu un termen impropriu la anticorpii anti-Rh „conglutinare", căci adevărata reacție de conglutinare, cunoscută demult, este o reacție de agregare care se petrece numai în prezența alexinei.

Scanned with OKEN Scanner

se determine dacă tatăl este Rh+ și mama Rh—, nici dacă serul mamei conține anticorpi anti-Rh.

d) Un alt grup de metode este constituit de cele care întrebuințează pentru titrarea (respectiv diluția serului anti-Rh) și pentru suspensia eritrocitelor Rh+, în loc de proteină, substanțe *macromoleculare neproteice*. Luăm ca exemplu dextranul. Titrarea se face așa cum a fost descrisă mai sus. Metoda este foarte sensibilă, dar dă rezultate corecte numai în mâinile unui cercetător cu experiență. Pericolul care trebue evitat este pseudoaglutinarea. Dextranul are o mare tendință de a favoriza formula de rulouri. Trebue găsit pentru preparatul de dextran folosit concentrația care dă titrul cel mai mare, fără însă a da aglutinare nespecifică cu martorul negativ (suspensia de eritrocite în dextran fără diluția de ser anti-Rh). O altă precauție este spălarea eritrocitelor Rh+ cu soluție salină fiziologică caldă (45°) înainte de folosire. Astfel sunt îndepărtați anticorpii incomplecți, eventual prezenți pe suprafața eritrocitelor. In sfârșit, cu toate aceste precauții se pot obține totuși false rezultate pozitive; serul anti-Rh cu care lucrăm poate conține, în afară de anticorpi anti-Rh, anticorpi de altă specificitate, care ies la iveală numai cu această metodă sensibilă.

Printre substanțele din acest grup, sensibilitatea este încă mult mai mare la colodiu. Efectul lui labilizant este atât de mare, încât s'au descris variații de pozitivitate care ar fi în legătură cu vremea.

f) Metoda cu eritrocite tripsinizate lucrează în mediu salin. Tripsinizarea eritrocitelor se poate face în felul următor: folosirea unei tripsine cristalizate sau cel puțin de calitate superioară este importantă. Se ia 1 g de tripsină și se saturează la temperatura camerei cu 100 cm³ soluție salină fiziologică. Dacă tripsina este bună, cea mai mare parte se disolvă. După sedimentare se decantează lichidul supernatant, care se păstrează nealterat timp de câteva săptămâni la răcitor la +4°. Eritrocitele folosite trebue să fie spălate de trei ori cu soluție salină fiziologică înainte de întrebuințare pentru a îndepărta inhibitorul de tripsină conținut în serul normal. Se poate lucra cu suspensie de eritrocite în mediu izotonic cu pH-ul stabil de 7,3, obținut în felul următor: se amestecă 7,66 cm³ fosfat secundar de sodiu M/15 cu 2,33 cm³ fosfat primar de potasiu M/15. Din această soluție se amestecă 1 volum cu 9 volume de soluție salină fiziologică 0,85%.

Este preferabil să se lucreze cu sediment eritrocitar. La 9 picături de sediment se adaugă o picătură dintr'o soluție de tripsină 1%. Se lasă în contact 1 oră la 37°. Apoi acțiunea tripsinei este întreruptă printr'o singură spălare a eritrocitelor cu soluție salină fiziologică; sedimentul este transformat prin adăugare de soluție salină fiziologică într'o suspensie 2%. Un contact prea îndelungat cu tripsina provoacă autoaglutinarea eritrocitelor.

Metodele care lucrează cu eritrocite labilizate prin acțiunea unor fermenți sunt foarte sensibile și pot fi asociate cu metoda dextranului.

Tehnica preparării serului antiglobulinic (serul anti-om)

Antigenul folosit: ser uman de grup O, pentru a evita posibilitatea includerii de substanțe A și B care ar servi și ele ca antigene. Nu se folosește globulina purificată chimic, deoarece este mai puțin

antigenică (experiență proprie). Folosirea unui ser de convalescent de rujeolă este mai avantajoasă, căci acesta conține mai multe globuline.

Animalul întrebuințat: iepurele sănătos, adult.

Metoda de imunizare: injecții intravenoase la 3 zile interval, cu următoarele doze: 1, 2, 3, 4, 8 și 10 cm³. La 5—6 zile dela ultima injecție se scoate o probă de sânge și se titrează după Uhlenhuth (reacția de precipitare inelară). Se cere un titru minim precipitant de 1/10 000. Serurile foarte bune pot atinge titruri de 30—40 000.

Dacă titrul găsit este bun, se sângerează la alb animalul, iar dacă este insuficient, se continuă imunizarea cu o nouă serie de injecții similare.

Pentru a evita șocul anafilactic, se recomandă când se începe a doua serie de injecții să se facă injecții intraperitoneale.

După coagularea sângelui de iepure recoltat steril, serul este decantat, fiolat steril, inactivat 30′ la 56° (pe baia de apă) și păstrat la răcitor.

Testul antiglobulinic indirect

I. Stabilirea faptului dacă un ser precipitant anti-om poate fi folosit ca ser antiglobulinic.

a) **Metoda diluției**. Se determină titrul aglutinant al serului față de eritrocite A, B și O care au fost spălate în prealabil de trei ori cu soluție salină fiziologică. Dacă determinăm titrul aglutinant cu suspensii de eritrocite *nespălate*, titrul găsit este prea mic, deoarece o parte din anticorpi reacționează cu proteinele umane din ser aflate în suspensii de eritrocite nespălate.

Doza de lucru: prima diluție care nu mai aglutinează eritrocite normale.

Se ia un ser anti-Rh (D) despre care se știe *cu siguranță* că conține anticorpi incomplecți care dau un test antiglobulinic pozitiv. Se sensibilizează eritrocite O D-pozitive cu acest ser o oră la 37°, folosind prima diluție care nu mai aglutinează în mediu salin. Se păstrează o cantitate din *aceleași* eritrocite. Se centrifughează eritrocitele sensibilizate, se decantează lichidul supernatant. Eritrocite sensibilizate și cele nesensibilizate se spală de trei ori cu soluție salină fiziologică. Eritrocitele sensibilizate se împart după ultima spălare în două părți (trebue să avem o cantitate suficientă de eritrocite sensibilizate (!), jumătate se adaugă la 0,2 cm , ser antiglobulinic (doza de lucru), cealaltă jumătate la 0,2 cm³ soluție salină fiziologică (martor). Al doilea martor este 0,2 cm³

Testul antiglobulinic indirect
(diluții crescânde de ser anti-D
fiecare diluție de ser anti-Rh titrată

Diluție Rh	Diluție ser 1:1	2	4	8	16	32	64	128
1:1	+++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
1:2	+++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
1:4	++	+++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
1:8	–	+	+	+	++	+++	++++	++++
1:16	–	±	+	+	++	+++	++++	++++
1:32	–	–	±	±	+	++	++	+++
1:64	–	–	–	±	±	+	++	++
1:128	–	–	–	–	–	–	±	+

ser antiglobulinic (doza de lucru) plus 1 picătură de suspensie de eritrocite nesensibilizate spălate de trei ori cu soluție salină fiziologică. Acest martor poate fi omis dacă doza de lucru a serului antiglobulinic a fost cercetată în prealabil cu câte 10 probe de eritrocite A, B și O care n'au fost aglutinate.

b) **Metoda cu ser antiglobulinic adsorbit.** Se procedează ca sub a). Martorul cu eritrocite nesensibilizate și cu ser antiglobulinic poate fi omis și aici în aceleași condiții ca sub a).

Se recomandă a folosi pentru sensibilizarea eritrocitelor un ser anti-Rh fără anticorpi salini sau cel puțin cu titru mic (de exemplu 1/16), altfel există primejdia unui rezultat negativ fals din cauza fenomenului prozonei. Lucrând cu eritrocite sensibilizate cu o diluție mare de ser anti-Rh, de exemplu cu diluția 1/1 600 a unui ser anti-Rh care până la diluția 1/800 mai conține anticorpi salini, ar trebui să lucrăm cu testul antiglobulinic cantitativ, adică să lucrăm cu diferite diluții de ser antiglobulinic și să găsim prin tatonare diluția de ser antiglobulinic la care testul începe să devină net pozitiv (de exemplu, la diluția 1/20). Se știe că testul antiglobulinic este pozitiv pentru eritrocite sensibilizate cu diluții mari de ser anti-Rh, deabia la diluții mari de ser antiglobulinic (van Loghem).

II. Decelarea anticorpilor incomplecți de tipul criptaglutinoidelor într'un ser necunoscut (de exemplu, o femeie a născut un copil cu semne clinice de boală hemolitică a nou născutului, dar n'am găsit anticorpi nici în mediu salin, nici în mediu albuminos).

In primul rând trebue să fim siguri că serul nostru antiglobulinic este bun. Facem deci martori cele trei probe descrise sub I:

1. ser antiglobulinic + eritrocite sensibilizate cu ser sigur anti-Rh;
2. eritrocite sensibilizate + soluție salină fiziologică și, eventual,
3. ser antiglobulinic + aceleași eritrocite nesensibilizate.

Experiența propriu zisă constă dintr'un tub cu ser antiglobulinic + eritrocite D-pozitive sensibilizate cu serul necunoscut (dacă serul n'a aglutinat în mediu salin sau albuminos, se folosește ser nediluat).

Martor: eritrocite sensibilizate fără ser antiglobulinic cu soluție salină fiziologică.

Se folosesc aceleași eritrocite ca pentru primele 3 probe martor, deci martorul ser antiglobulinic cu eritrocite nesensibilizate se omite.

cantitativ dublu
incomplect cu titru 1/128,
cu diluții crescânde de ser antiglobulinic)
antiglobulinic

256	512	1 024	2 000	4 000	1 : 8 000	1 : 16 000	1 : 32 000	1 : 64 000
++++	++++	++++	+++	++	++	+	±	—
++++	++++	+++	+++	++	+	±	±	—
++++	++++	++++	++++	+++	++	+	—	—
++++	++++	++++	++++	++++	+++	++	+	±
++++	++++	++++	++++	++++	++	+	+	—
++++	++++	++++	++++	++++	++	+	+	—
++	+++	+++	+++	+++	++	+	—	—
+	+	+	+	±	±	—	—	—

Dacă testul a dat un rezultat pozitiv facem testul antiglobulinic cantitativ, adică la fiecare diluție de anticorp trebue sensibilizate eritrocite și fiecare din aceste suspensii de eritrocite trebue cercetată cu o serie întreagă de diluții de ser antiglobulinic dela 1/1—1/64 000.

Ne putem face o idee despre gradul de sensibilizare a eritrocitelor în felul următor: determinăm ultima diluție de ser antiglobulinic care mai reacționează cu prima diluție de ser anti-Rh. De exemplu, eritrocitele sensibilizate cu un ser concentrat anti-Rh (1/1) care nu aglutinează în mediu salin au fost aglutinate prin diluții de ser antiglobulinic de 1/1—1/16 000. Deci, zona largă de aglutinare, ultima diluție aglutinantă 1 : 16 000. Același ser antiglobulinic ar aglutina alte eritrocite mai puțin sensibilizate numai până la un titru mai mic, de exemplu până la 1/4 000.

Al doilea criteriu este ultima diluție de ser anti-Rh care mai aglutinează cu *diluții mari* de ser antiglobulinic. De exemplu, eritrocite sensibilizate cu serul anti-Rh incomplect citat mai sus în diluție 1/128 aglutinează cu diluțiile de ser antiglobulinic dela 1/128—1/2 000. Se vede deci că zona de aglutinare a eritrocitelor sensibilizate cu diluții foarte mari de ser anti-Rh este scurtată la ambele capete.

III. Stabilirea faptului dacă anticorpul găsit cu metoda descrisă sub II este într'adevăr un anticorp anti-D (determinarea specificității anticorpului din II).

Executăm proble descrise sub I și II (fără titrarea serului antiglobulinic), care servesc în cazul de față ca martori și anume I ne asigură că serul antiglobulinic este bun, iar proba a II-a că într'adevăr anticorpul s'a fixat pe suprafața eritrocitului. Apoi punem în contact serul cercetat cu eritrocite *D-negative* o oră la 37°, spălăm și executăm testul antiglobulinic în mod obișnuit. Felul eritrocitelor folosite depinde de direcția dorită a cercetărilor. De exemplu, dacă bănuim prezența de anticorpi anti-Duffy varietatea Fy^a luăm eritrocite Fy^a-pozitive și Fy^a-negative, dar ambele D-negative. Dacă anticorpul care a sensibilizat eritrocitele în experiențele sub II a fost un anticorp anti-D incomplect, atunci ambele probe de eritrocite sensibilizate vor da un rezultat negativ, iar dacă anticorpul a fost un anticorp anti-Fy^a, atunci eritrocitele sensibilizate Fy^a-pozitive vor fi aglutinate, iar cele Fy^a-negative nu. In acest caz, eritrocitele D-pozitive care au fost aglutinate în experiențele sub II au fost aglutinate de serul antiglobulinic fiindcă erau Fy^a-pozitive, iar nu fiindcă erau întâmplător în același timp și D-pozitive. Trebue subliniat că testul antiglobulinic are o importanță deosebit de mare pentru decelarea anticorpilor anti-Fy^a, deoarece acest fel de anticorpi poate fi descoperit *numai* prin testul antiglobulinic indirect.

Dacă luăm mai multe probe de eritrocite la întâmplare, aparținând celor mai diferite grupuri sanguine din sisteme diferite de grupuri sanguine (de exemplu A, B și O, D-pozitive și negative, Fy^a și Fy^b etc.), sensibilizăm cu serul necunoscut toate aceste eritrocite și obținem cu *toate* un rezultat pozitiv, atunci este vorba probabil de anticorpi incomplecți la rece. Acest diagnostic este confirmat dacă sensibilizarea este mult mai puternică la rece decât la 37°.

Martor: ca la I, adică pentru fiecare fel de eritrocite un martor de eritrocite sensibilizate fără ser antiglobulinic cu soluție salină fiziologică, eventual încă ser antiglobulinic cu eritrocite normale dacă serul antiglobulinic n'a fost cercetat înainte de folosire cu multe probe de eritrocite normale.

Scanned with OKEN Scanner

Testul antiglobulinic direct

Se execută mai întâi probele descrise sub I pentru a fi siguri că serul antiglobulinic folosit este bun. Apoi se execută testul antiglobulinic direct cu eritrocitele necunoscute după tehnica obișnuită.

Proba pozitivă ne arată numai că eritrocitele sunt învelite de un anticorp oarecare *fără nicio indicație despre natura acestuia.* Se recomandă testul antiglobulinic cantitativ. Dacă lucrăm numai cu testul antiglobulinic calitativ, ne vor scăpa sensibilizările slabe ale anemiilor hemolitice, foarte importante din punct de vedere clinic. După cum reiese din tablou, sensibilizarea slabă a eritrocitelor bolnavului T. H. a putut fi descoperită *numai* cu diluțiile de ser antiglobulinic 1/256 și 1/512.

O sensibilizare intensă a eritrocitelor provoacă o zonă de aglutinare mai largă, de exemplu, dela 1/32—1/32 000 !

Pentru a determina cu ce fel de anticorpi au fost sensibilizate eritrocitele trebue să eluăm anticorpul după tehnica cunoscută. Apoi lucrăm cu eluatul ca și cum ar fi un ser necunoscut și procedăm după II sau III în raport cu problema dată. De exemplu, dacă eritrocitele provin dela un nou născut suferind de boala hemolitică, deci dacă eritrocitele n'au fost aglutinate de un ser anti-Rh, dar au dat un test antiglobulinic pozitiv, vom proceda după II, iar dacă eritrocitele provin dela un caz de anemie hemolitică vom proceda după III.

Metoda eluției dă rezultate negative, adică nu se poate decela prezența anticorpului în eluat dacă se lucrează cu tehnică defectuoasă, de exemplu fără centrifugă specială.

Testul antiglobulinic direct cantitativ, după van Loghem

Suspensii eritrocitare de:	Diluțiile serului antiglobulinic							
	1 : 2	4	8	16	32	64	128	256
Bolnav B. . . .	−	−	−	±	+	++++	++++	++++
Bolnav N . . .	−	−	−	±	+	+++	++++	++++
Bolnav T.H. . .	−	−	−	−	−	−	±	+

	512	1 024	2 000	4 000	8 000	16 000	32 000
Bolnav B . . .	++++	+++	++	++	+	+	−
Bolnav N . . .	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
Bolnav T. H. .	+	±					

AGLUTININELE LA RECE

Se lucrează cu plasmă citratată pentru a împiedica pierderea aglutininelor prin fixarea lor pe propriile eritrocite în timpul coagulării la temperatura camerei.

Recoltarea sângelui : 1 cm³ citrat de sodiu 3,8%+4 cm³ sânge=, 5 cm³ sânge citratat. Sângele este lăsat la 37°, unde rămâne două ore fiind agitat din când în când. Apoi sângele este *repede* centrifugat în eprubete calde (37°) de centrifugă, trei minute la 2 000 turații. Astfel se obțin

din cei 5 cm³ sânge citratat, 2 cm³ plasmă diluată 1/2. Se fac 10 diluții, începând cu diluția 1/4. Se pun în 10 eprubete câte 0,5 cm³ soluție salină fiziologică, iar în primul tub se adaugă 0,5 cm plasmă, se amestecă bine, se scot 0,5 cm³ care sunt trecuți în tubul al doilea, se amestecă iarăși bine și se procedează așa mai departe până la tubul nr. 9, unde rămâne 1 cm³. Acest tub se păstrează pentru eventualitatea că ulterior s'ar dovedi necesară o prelungire a seriei diluțiilor. Ultimul tub (al zecelea) este martorul negativ, care conține numai 0,5 cm soluție salină fiziologică+0,5 cm³ suspensie de eritrocite.

Se lucrează sau cu eritrocite O sau cu eritrocitele proprii ale bolnavului, care dau de obicei titruri mai mari. Eritrocitele se spală de trei ori cu soluție salină fiziologică. Ultimul sediment este considerat 100%.

Se prepară o suspensie de eritrocite 0,5%, din care se adaugă 0,5 cm³ la fiecare tub, afară de penultimul. Se pune în răcitor la 4° (sau mai bine la 0°) și se citește reacția după 15 ore (cel mai devreme după 6, cel mai târziu după 24 de ore). Citirea se face fără agitare sau încălzire prealabilă. O reacție dubioasă la 0° trebue socotită negativă, iar la 4° pozitivă.

DECELAREA HEMAGLUTINĂRII ȘI HEMOLIZEI IN MONONUCLEOZA INFECȚIOASĂ ȘI BOALA SERULUI

Se lucrează cu metodele descrise mai sus, dar cu eritrocite de oaie. Afară de aglutinarea și hemoliza în mediul salin, pot fi utilizate metodele moderne mai sensibile, și anume, testul antiglobulinic, tehnica cu dextran sau cu eritrocite tripsinizate. Metoda hemolizei și metodele moderne de aglutinare dau titruri mai mari și pot confirma diagnosticul clinic acolo unde aglutinarea în mediu salin dă rezultate negative. Se recomandă adsorbția preliminară a aglutininelor heterogenetice tip Foresman cu o suspensie de rinichi de cobai. La indivizii normali se găsesc titruri până la 1/64.

HEMAGLUTINAREA IN ARTRITA REUMATOIDĂ

Este un lucru cunoscut de mai mult timp că anumite seruri sunt în stare să întărească aglutinarea prin alte seruri. Acest efect, numit efect auxiaglutinant, poate fi observat dacă luăm ca indicator sistemul hemolitic, adică eritrocite de oaie sensibilizate cu hemolizine anti-oaie. Este lucru știut că „hemolizina" are în acelaș timp și putere hemaglutinantă, dacă ea este folosită în concentrație mai mare. Se poate spune deci că aceste eritrocite au fost tratate cu doze subaglutinante de ser imun anti-oaie. Pentru a lucra mai exact, procedăm pentru scopul nostru în felul următor: se titrează serul de iepure imun anti-oaie („hemolizina") *fără alexină* față de eritrocite de oaie și se determină titrul aglutinant. Pentru experiență se folosesc eritrocite de oaie sensibilizate cu 1/3 din doza minimă aglutinantă. Se fac două serii de diluții ale serului cercetat în soluție salină fiziologică; la prima se adaugă suspensii de eritrocite de oaie spălate 1% în soluție salină fiziologică, iar la a doua, suspensii 1% de eritrocite sensibilizate în felul descris mai sus. Dacă eritrocitele sensibilizate sunt aglutinate de serul cercetat la un titru mult mai mare decât eritrocitele netra ate, atunci se spune că serul cercetat posedă un mare titru diferențial și proba este socotită pozitivă.

Proba este pozitivă în multe cazuri de artrite reumatoide.

Scanned with OKEN Scanner

TEHNICA HEMAGLUTINĂRII CU VIRUS

Există mai multe metode. Descoperitorul hemaglutinării cu virus a lucrat turbidometric, adică a comparat opacitatea suspensiei de eritrocite după contact cu suspensii de virus, cu opacitatea unei suspensii standard de eritrocite. Această comparație s'a făcut la început cu ochiul liber, iar mai târziu cu un fotometru electric. O altă metodă este aprecierea sedimetului prin observație laterală. Se va reda aici pe scurt tehnica metodei aprecierii sedimentului prin observație macroscopică de jos. După 90—120′ de contact se observă într'o oglindă ținută sub un unghi de 45° aspectul sedimentului. O reacție pozitivă arată un sediment hemisferic, întins, de culoare roz, care acoperă tot fundul eprubetei; o reacție negativă arată un sediment central, bine delimitat, în formă de buton, mult mai compact, și din această cauză mai colorat, adică intens roșu. Trebue folosite eprubete cu fundul rotund, bine spălate, și care nu se întrebuințează pentru altă reacție. Urme de cupru provenite din apa distilată preparată în recipiente metalice pot fi cauza unor aglutinări aberante fals pozitive. Se recomandă folosirea apei bidistilate.

Metoda descrisă aici este simplă, foarte sensibilă și destul de exactă. Ea este astăzi mult întrebuințată în laboratoarele sovietice.

a) **Hemaglutinarea cu virus.** Suspensia de virus se diluează dela 1 : 10—1 : 5 120 într'un volum de 0,5 cm³ soluție salină fiziologică. Apoi se adaugă 0,5 cm dintr'o suspensie de eritrocite de găină 0,25% (la titrarea virusului gripal) în soluție salină fiziologică. Martorul conține, în loc de suspensii de virus, soluție salină fiziologică, adică 0,5 cm³ soluție salină fiziologică + 0,5 cm³ suspensie de eritrocite. Se agită bine și se lasă în contact 90—120′ la temperatura camerei până la sedimentarea completă a eritrocitelor. Se citește reacția în felul descris mai sus. De obicei, limita dintre tuburile aglutinate și cele neaglutinate este netă. Pentru a determina mai exact titrul hemaglutinant, se pot face două serii de diluții de virus diferite între ele printr'o treime, de exemplu 1/20, 1/40...etc. și 1/30, 1/60..., etc. Se schimbă pipetele la fiecare diluție. Se citește rezultatul celor două serii și se ia media celor două titruri. Trebue subliniat că pentru hemaglutinare cu virus se folosesc suspensii foarte diluate de eritrocite.

b) **Testul de inhibiție** este foarte important. El este utilizat în primul rând pentru diagnosticul serologic al gripei (diferențierea tipurilor A și B, etc.).

Se lucrează cu același volum total (1 cm³) ca în testul de hemaglutinare. Deși sunt trei componente de amestecat, se obține acest volum prin prepararea suspensiilor de eritrocite în serul de cercetat în loc de soluție salină fiziologică, și anume, pentru primul tub cu o suspensie de eritrocite 0,55%, iar pentru celelalte tuburi (2—10) cu o suspensie de 0,5%. Se lucrează cu diluții de ser crescânde dela 1 : 32—1 : 16 000. Deoarece în primul tub se diluează 0,55% suspensie de eritrocite cu 0,5 cm³ diluția 1/16 a serului de cercetat, se obține și în primul tub o suspensie finală de eritrocite de 0,25%; se amestecă bine, se scot 0,5 cm, care sunt trecuți în tubul al doilea, și așa mai departe până la ultimul tub. Această simplificare a tehnicii se bazează pe experiențe care au arătat că nu este necesar un contact prealabil între suspensia de virus și serul imun înainte de adăugarea suspensiilor de eritrocite.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru o expunere mai clară a tehnicii, iată un exemplu: la un bolnav febril trebue să se verifice serologic diagnosticul clinic de gripă şi să se stabilească, în cazul confirmării diagnosticului clinic, dacă gripa este provocată de virusul A sau B.

Se recoltează dela bolnav 10 cm³ sânge venos odată la 1—2 zile după începutul bolii (serul I) şi apoi după alte 10—12 zile (serul II). Se determină titrul hemaglutinant al virusurilor-test A şi B. Doza-test a virusurilor este egală cu 4 unităţi hemaglutinante în 0,5 cm³ (de exemplu: titru hemaglutinant 1/256, doza-test 1/64).

Pentru testul de inhibiţie serurile se inactivează 30′ la 56° pentru a elimina inhibitorii nespecifici termolabili. Se lucrează cu 8 serii: 4 reprezintă experienţele propriu zise, iar celelalte 4 serii controlează eficacitatea şi specificitatea virusurilor-test şi serurilor imune-test.

1. Ser bolnav I cu eritrocite + virus A
2. Ser bolnav I + virus B
3. Ser bolnav II + virus A
4. Ser bolnav II + virus B
5. Ser-test anti-A cu eritrocite + virus A
6. Ser-test anti-A + virus B
7. Ser-test anti-B + virus B
8. Ser-test anti-B + virus A

Sunt necesari următorii martori: 1) 0,5 cm³ doză-test de virus A şi B + 0,5 cm³ suspensie de eritrocite (=2 martori cu aglutinare pozitivă); 2) 0,5 cm³ ser 1 : 40 I şi II + 0,5 cm³ suspensie eritrocite (=2 martori cu lipsă de aglutinare) şi 3) suspensie de eritrocite + 0,5 cm³ soluţie salină fiziologică pentru cercetarea stabilităţii suspensiei eritrocitelor.

După o incubare de 60—90′ se controlează mai întâi la cele 4 serii martore. Hemaglutinarea prin virusul A trebue să fie inhibată până la diluţii mari de serul homolog anti-A şi numai puţin de serul heterolog anti-B. Acelaş lucru este valabil pentru virusul B. In cele 4 serii de experienţe propriu zise se compară inhibiţia prin serul I cu cea produsă de serul II. Unde titrul inhibitor al serului a crescut de cel puţin patru ori, de exemplu dela 1/32 la 1/128, se presupune o creştere a anticorpilor specifici. De exemplu, dacă serul I are un titru inhibitor faţă de virusul A de 1/32, iar serul II de 1/256, se pune diagnosticul de gripă provocată de virusul A.

La serurile imune slabe se agită tuburile după citire, se lasă suspensia de eritrocite să sedimenteze iarăşi şi se citeşte din nou. Dacă titrul de inhibiţie a crescut la a doua citire, este probabil vorba de anticorpi specifici.

TEHNICA REACŢIILOR DE SUPORT CU ERITROCITE

Tehnica variază după antigenul folosit. Se pot întrebuinţa cele mai felurite antigene: virusul (parotidită epidemică), extracte microbiene brute (endotoxina *E. coli*), alergene (tuberculină), antigene purificate, respectiv haptene (polizaharide din b. Koch). Nu dăm aici metodele pentru prepararea diferitelor antigene.

Tehnica originală a folosit eritrocite de oaie.

Această tehnică are neajunsul că serurile de cercetat (de exemplu, dela cobai infectaţi experimental sau dela oameni bolnavi) trebue mai întâi adsorbite cu eritrocite de oaie normale pentru a înlătura heteroglutininele normale. Deaceea dăm tehnica modificată, care evită adsorbţia şi care a fost folosită pentru cercetarea anticorpilor anti-coli.

Eritrocite O, izogrup sau cel mai bine eritrocitele sângelui de cercetat, se spală de trei ori cu soluție salină fiziologică. Sedimentul poate fi păstrat în răcitor timp de 3 zile în soluție de citrat glucozat. Prin folosirea eritrocitelor indicate mai sus, evităm adsorbția preliminară. Cca 0,5 cm³ de sediment sunt suspendate în 10 cm³ extract neutru izotonic de *E. coli* („endotoxina" preparată după metoda Besredca). Eritrocitele astfel suspendate se pun într'o baie de apă de 37° pentru 2 ore, agitându-se des, apoi suspensia este centrifugată, iar supernatantul decantat. Eritrocitele se spală de trei ori cu 30 cm³ soluție salină fiziologică și se resuspendă prin adăugire de soluție salină fiziologică (concentrație 0,5%). Eritrocitele sensibilizate pot fi păstrate în răcitor trei zile, dacă nu hemolizează în acest interval.

Serul cules trebue inactivat; el poate fi conservat cu mertiolat. Ca la orice experiență biologică, prezența de martori este indispensabilă. Martorul negativ este reprezentat de o probă de ser de cercetat + eritrocite nesensibilizate, iar specificitatea antigenului este controlată printr'o probă cu ser care conține anticorpi (aglutinare +) și cu serul normal (lipsă de aglutinare). Se mai controlează autoaglutinarea eritrocitelor sensibilizate în soluție salină fiziologică.

Efectuarea testului se face prin amestecarea diluțiilor de ser cu suspensiile de eritrocite sensibilizate. Se incubează 2 ore la 37°, se face citirea preliminară, se resuspendă prin agitare și se citește definitiv după încă 18 ore la temperatura camerei.

IMUNOAUTOHEMOLIZA

Imunoautohemoliza provocată de imunohemolizine tip „rece" se determină în felul următor:

1. *In vivo*: *a*) testul lui Rosenbach: imersiunea extremităților pacientului în apă cu ghiață 10—20′; se cercetează apoi hemoliza produsă, în sânge sau urină;

b) testul lui Ehrlich: se face legătura prin aparat a bazei unui deget, care e apoi cufundat în apă cu ghiață; se cercetează apoi hemoliza locală, prin înțeparea pulpei degetului.

2. *In vitro*: *a*) metoda simplă=se recoltează cu instrumente și anticoagulante, conform prevederilor descrise la capitolul hemoliza osmotică, 2—3 cm³ sânge venos dela bolnav și dela un martor normal. Ambele eprubete se pun în apă cu ghiață 10′ și apoi se trec la baie de apă la 37° timp de 30′. Dacă proba dă un rezultat tipic, sângele bolnavului e macroscopic hemolizat, cel al martorului nu.

Cauze de greșeli sunt: rezultat negativ fals dacă serul bolnavului e prea sărac în alexină; rezultat pozitiv fals în anemia hemolitică cu hemoglobinurie nocturnă;

b) metoda extinsă=sângele recoltat cu aceleași precauții; 10 cm³ împărțiți în două părți egale. Toată aparatura și soluțiile întrebuințate sunt calde la 37°. La 5 cm³ se pune anticoagulant (heparină sau oxalat), dar ceilalți 5 cm³ sunt lăsați să coaguleze la temperatura de 37°. Imediat ce aceasta s'a produs, se centrifughează pentru obținerea serului de bolnav. Se centrifughează deasemenea mostra incoagulabilă, se decantează plasma și se spală de trei ori eritrocitele cu soluție salină fiziologică sterilă. Acelaș tratament îl suferă și 10 cm³ de sânge dela un adult normal, izogrup cu

bolnavul. Se prepară o diluţie de ser de cobai, proaspăt (alexină) 1/10. Se fac patru amestecuri, în patru tuburi, astfel:

nr. 1 0,5 cm³ alexină
0,4 cm³ ser bolnav
0,2 cm³ soluţie salină fiziologică
0,2 cm³ ser eritrocite bolnave
experienţă

nr. 2 0,5 cm³ alexină
0,4 cm³ ser bolnav
0,2 cm³ soluţie salină fiziologică
0,2 cm³ ser eritrocite normale
experienţă

nr. 3 0,5 cm³ alexină
0,4 cm³ ser normal
0,2 cm³ soluţie salină fiziologică
0,2 cm³ eritrocite normale
martor negativ

nr. 4 0,5 cm³ alexină
0,4 cm³ ser normal
0,2 cm³ soluţie salină fiziologică
0,2 cm³ eritrocite bolnave
martor negativ

Aceste patru tuburi se aşează pentru 15′ în apă cu ghiaţă şi apoi 45′ pe baie de apă la 37°. O experienţă bine condusă şi cu un ser dela un bolnav cu hemoglobinurie paroxistică a frigore trebue să dea hemoliză în tuburile 1 şi 2, şi nehemoliză în 3 şi 4.

Apendice. In cazul când nu se pun tuburile imediat la rece, rezultatul devine fals pozitiv în boala Marchiafava-Michelli, din cauza combinării hemolizinelor cu eritrocitele la cald.

HEMOLIZA CU SER ACID

Se adaugă la ser 5% vol. HCl n/3. Astfel, pH-ul este redus dela 8,0 la 6,8 sau la 6,9. După amestecarea serului cu suspensia de eritrocite în mod obişnuit se incubează 60′ la 37° şi se citeşte reacţia.

TESTUL DE HEMOLIZĂ INCRUCIŞATĂ

Cu acest test se determină factorii plasmatici şi globulari ai hemolizei. Se lucrează cu ser de bolnav, eritrocite de bolnav, ser normal şi eritrocite în patru combinaţii diferite. Diluţiile se fac în albumină bovină 20%; se lucrează cu ser activ şi cu ser inactivat cu adaus de alexină.

B = bolnav,
M = normal.

Martor: eritrocite *B* şi *M* suspendate în soluţie salină fiziologică.
\+ = Hemoliză

	1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512	Martori
Ser B+eritrocite B .	+++	++	++	++	+	+	+	−	−	−	Suspensie
Ser B+eritrocite M .	++	+	+	+	−	−	−	−	−	−	Eritrocite B în soluţie salină fiziologică
Ser M+eritrocite B .	+++	++	++	++	+	+	+	+	−	−	Suspensie
Ser M+eritrocite M .	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	Eritrocite M în soluţie salină fiziologică

PROBA REZISTENŢEI TERMICE

Se prelevă steril 10 cm sânge care se toarnă într'o eprubetă sterilă cu toate precauţiile descrise în capitolul „Hemoliza" (vezi fiziologia eritrocitelor) pentru a evita o hemoliză accidentală. Eprubeta se pune la

termostat la 37°. Sângele este lăsat acolo să coaguleze spontan. După 6½ ore se citește reacția, adică se observă macroscopic dacă hemoliza a avut loc sau nu. Martorul, recoltat în condiții identice dela același bolnav, dar ținut la rece, nu trebue să arate hemoliză. Hemoliza este inhibată specific de substanțe anticoagulante (citrat de sodiu, heparină, hirudină, oxalat de potasiu).

Proba pozitivă este specifică pentru hemoglobinuria paroxistică nocturnă.

PROBA REZISTENȚEI MECANICE DE INCUBAȚIE

Se execută la fel cu proba rezistenței mecanice simple (vezi capitolul „Hemoliza" în fiziologia eritrocitelor), cu singura diferență că probele de sânge prelevate steril sunt în prealabil incubate 24 de ore la 37°. Astfel, sensibilitatea probei este mult mărită.

PROBA REZISTENȚEI OSMOTICE DE INCUBAȚIE

Se execută ca proba rezistenței osmotice simple (vezi capitolul „Hemoliza" în fiziologia eritrocitelor), cu deosebirea că probele de sânge luate steril sunt în prealabil incubate 24 de ore la 37°. Proba este mult mai sensibilă decât proba rezistenței osmotice simple.

Ultimele două probe amintite sunt câteodată pozitive în anumite forme de anemie hemolitică, când celelalte probe sunt negative.

DETERMINAREA TIPULUI DE SUPRAVIEȚUIRE A ERITROCITELOR

Este o metodă pentru aprecirea hemolizei in vivo. Principiul metodei este aglutinarea eritrocitelor primitorului cu un ser care nu aglutinează eritrocitele donatorului sau invers. Această metodă serologică este mai puțin exactă decât determinarea timpului de supraviețuire cu eritrocite marcate prin izotopi radioactivi, totuși au fost obținute rezultate nete cu această metodă în anemiile hemolitice.

De exemplu: se transfuzează unui individ sânge de alt grup, de exemplu unui individ Rh negativ, sânge Rh pozitiv. După transfuzie, se ia sânge prin înțeparea pulpei degetului. Sângele recoltat este diluat în pipete pentru numărarea eritrocitelor cu ser anti-Rh în loc de soluție Hayem. Conținutul pipetei se varsă într'o eprubetă mică, se lasă în contact 2 ore la 37°, se centrifughează 1 minut la 1 000 turații, se resuspendă sedimentul prin scuturare nu prea bruscă, se ia o picătură din suspensie și se observă în camera Bürker, la microscop, dacă există eritrocite aglutinate sau nu și, în caz că există, în ce proporție față de cele neaglutinate. Astfel ne putem da seama dacă eritrocitele Rh pozitive transfuzate au fost prea rapid distruse (absența lor) sau nu.

In acest exemplu s'a lucrat cu metoda directă.

Alt exemplu: s'au transfuzat eritrocite Rh negative unui individ Rh pozitiv. Se procedează ca mai sus, dar după centrifugare și agitare se așteaptă ca aglutinatele mari să se depună și se ia o picătură din lichidul supernatant. Se numără în camera Bürker după metoda obișnuită de numărare a eritrocitelor. Se află astfel procentajul eritrocitelor Rh

Scanned with OKEN Scanner

negative. Este esențial ca serul folosit să fie puternic și să aglutineze practic *toate* eritrocitele Rh+, altfel rezultatele vor fi falsificate prin prezența unor eritrocite Rh+ neaglutinate în lichidul supernatant.

TRANSFUZIA

Transfuzii cu sânge s'au făcut din timpurile străvechi. Se pare că primele transfuzii s'ar fi făcut în Egipt de preoți. Primul scop al acestor transfuzii, care s'au făcut cu sânge animal, era reîntinerirea. Transfuziile descrise în literatura clasică (Ovidiu, etc.) sunt probabil produse ale fanteziei poetice. Descrierile de transfuzii din evul mediu sunt și ele ireale, dar putem deduce din ele că cel puțin *ideea* unei transfuzii a fost ventilată, deși aceste concepții au fost respinse de știința „serioasă".

Primele experiențe reale au fost făcute deabia după descoperirea circulației sanguine în secolul al XVII-lea, mai întâi la animale, iar apoi și la oameni. S'a luat sânge dela berbeci sau dela boi. Primele rezultate au fost uimitoare. Se părea că efectele miraculoase descrise de autorii scolastici fuseseră chiar întrecute, deoarece muribunzii au fost redați vieții, dar în curând au urmat decepții amare. Sângele transfuzat provoca, fără nicio cauză aparentă, simptome patologice grave, și indivizii normali mureau după și din cauza transfuziei. Deaceea, entuziasmul inițial a cedat repede unei atitudini negative, a cărei motivare era de cele mai multe ori monstruoasă : teologii și ceilalți adversari ai transfuziei se bazau pe Pitagora și pe biblie ; se afirma că după transfuzia cu sânge de berbec sau de bou ar fi crescut coarne celui transfuzat, că o fată ar fi dobândit, după transfuzia cu sânge de pisică, temperamentul pisicii donatoare, și alte absurdități (Irenaues Vehr, 1668).

Adevărata cauză a accidentelor posttransfuzionale n'a putut fi găsită atunci și a rămas foarte mult timp obscură.

Deabia în secolul al XIX-lea a putut fi înlăturată una din împrejurările care au împiedicat desvoltarea tehnicii transfuziei sanguine, coagularea. Coagularea a fost mai întâi împiedicată prin defibrinarea sângelui (metodele preconizate mai înainte : executarea transfuziei în încăperi supraîncălzite, manșete de apă caldă pentru vasele cu sânge, adăugirea a diferite substanțe chimice (1666), ca clorură de amoniu, s'au dovedit a fi nepotrivite). Au urmat metodele moderne cu citrat, vase parafinate și siliconate, etc.

Prima transfuzie la om cu sânge uman a fost făcută în anul 1818. La început, rezultatele au fost slabe, deabia în anul 1828 s'a obținut primul rezultat bun. Era vorba de o lăuză cu anemie extremă după metroragii abundente. De fapt, bolnava era aproape muribundă. Viața ei a putut fi salvată prin transfuzie. Judecând acest caz după cunoștințele actuale, trebue să remarcăm că viața acestei femei a putut fi salvată fiindcă prin întâmplare sângele transfuzat era compatibil. Este interesant de amintit că anumiți medici de atunci, clinicieni adevărați, au sfătuit să se observe atent bolnavul în timpul transfuziei și să se întrerupă transfuzia dacă se constată că în timpul ei „buzele și pleoapele încep să tremure", sau când „bolnavul devine agitat și varsă". „In acest caz, transfuzia trebue întreruptă și continuată (era vorba de cazuri cu indicație vitală) cu sânge dela alt donator". Vedem deci că, fără a bănui legăturile adevărate, se cerea chiar atunci un fel de probă biologică.

In tot decursul secolului al XIX-lea transfuzia a rămas foarte primejdioasă. Rezultatele proaste erau prilejuite de faptul că transfuziile s'au făcut deseori în cazuri disperate, cu lipsa asepsiei care provoca infecții și moarte tardivă prin infecție, cu o tehnică defectuoasă (embolie cu aer, etc.), dar în majoritatea cazurilor moartea era provocată prin incompatibilitatea sângelui. O statistică mare din anul 1875 constată că 56% din transfuziile executate au fost mortale!

Deabia după întemeierea imunologiei problema a putut fi rezolvată prin descoperirea grupurilor sanguine de către Landsteiner, în 1900. In anul 1908 a fost găsit faptul că introducerea de anticorpi cu sângele transfuzat este mai puțin primejdioasă decât prezența de anticorpi pentru eritrocitele transfuzate în circulația sanguină a primitorului. Pe această descoperire se bazează noțiunea donatorului universal.

Recapitulând istoria transfuziei sanguine, putem deci deosebi patru etape.

1. Perioada transfuziilor sanguine dela animal la animal (secolul al XVII-lea). Aceste experiențe au arătat că transfuzia sanguină este posibilă din punct de vedere tehnic, și că un animal poate rămânea în viață după pierderea sângelui propriu prin transfuzia sângelui unui alt animal.
2. Transfuzia dela animal la om (secolul al XVII-lea).
3. Transfuzia dela om la om (inceputul secolului al XIX-lea).
4. Descoperirea grupurilor sanguine (1900—1901). Inceputul erei serologice.

Desvoltarea modernă a transfuziei sanguine este datorită în cea mai mare parte științei sovietice. Transfuzia sanguină a luat un mare avânt în Uniunea Sovietică. A fost înființată o rețea imensă de centre și puncte de transfuzie, a fost desvoltată continuu tehnica transfuziei, au fost descoperite cele mai bune lichide de conservare și de substituție a sângelui.

Ne vom ocupa aici pe scurt numai cu patologia transfuziei văzută prin prisma imunohemolizei și cu metodele de diagnostic serologic al incompatibilității.

Accidentele transfuzionale și posttransfuzionale sunt cauzate de mecanisme diferite. Vom discuta mai întâi accidentele provocate de incompatibilitatea serologică în sensul mai strict al cuvântului, adică accidentele provocate de reacția anticorpului cu un antigen eritrocitar. Afară de cazul anticorpilor naturali, această reacție se datorește prezenței în sângele individului transfuzat a unor anticorpi formați printr'o imunizare prealabilă. Se spune că acest individ este sensibilizat față de antigenul respectiv. Toată această terminologie a dat loc la confuzii. Expresia „imunitate" înseamnă în sensul strict al cuvântului „a fi ferit, de", și este potrivită pentru imunizarea cu exotoxine (ca de exemplu toxina difterică). In acest caz, imunizarea produce formarea de antitoxină care neutralizează specific toxina. Dar sensul cuvântului a fost lărgit și este folosit astăzi pentru orice stare produsă prin formarea de anticorpi. In ceeace privește reacția imunologică, ea este o reacție între antigen și anticorp, indiferent dacă anticorpul produs apără organismul față de o acțiune vătămătoare sau nu.

Deaceea trebue să considerăm, când întrebuințăm cuvintele „imunitate", „imunizare", etc., că nu este totdeauna vorba de o reacție de

apărare a organismului, ci numai de producerea de anticorpi specifici şi de reacţia lor cu antigenul corespunzător. Deasemenea, „sensibilizarea", atât de des întâlnită în cărţi şi articole despre transfuzie, necesită şi ea o lămurire. Acest cuvânt înseamnă în primul rând absolut acelaş lucru ca „imunizare", adică formarea de anticorpi şi reacţia lor cu antigenul corespunzător. Diferenţa constă în consecinţele acestei reacţii: în cazul „imunizării", individul este apărat faţă de acţiunea toxinei sau microbului; în cazul „sensibilizării", reacţia are un efect negativ, ea provoacă un proces patologic. In amândouă cazurile, esenţa procesului este identică, şi anume, o reactivitate schimbată a organismului faţă de antigen, provocată de introducerea anterioară a acestuia. In cazul accidentelor posttransfuzionale, această reactivitate schimbată provoacă un proces patologic grav, care poate fi şi mortal. Nu există niciun dubiu că hemoliza intravasculară joacă un rol important. Totuşi, sindromul renal care poate fi mortal încă n'a fost explicat. Ipoteza rolului patogenic al hemoglobinei liberate prin hemoliză intravasculară este astăzi părăsită şi se admite că spasmele vaselor renale sau poate o reacţie tisulară antigen-anticorp la nivelul tubilor contorţi ar fi cauza fenomenelor patologice. Rămâne de explicat care este mecanismul responsabil de fenomenele generale de şoc. S'a discutat rolul histaminei şi acetilcolinei şi cercetătorii au căutat să dovedească că aceste substanţe iau naştere prin reacţia antigen-anticorp în cantităţi capabile să provoace fenomenele observate. Trebue studiat apoi rolul sistemului nervos în cadrul acestor probleme.

O izoimunizare prin transfuzii multiple a putut fi observată nu numai la om, dar şi provocată experimental la câine şi la porc.

A doua categorie de accidente posttransfuzionale este deasemenea provocată de reacţii antigen-anticorp, antigenul găsindu-se de data aceasta nu în eritrocit, ci disolvat în plasmă. La aceste accidente lipsesc hemoliza şi simptomele clinice în legătură cu ea, icterul, bilirubinemía şi hemoglobinemia. Totuşi, nu este posibil până astăzi de a diferenţia în fiecare caz şocul hemolitic (de exemplu, cel provocat printr'o transfuzie cu eritrocite incompatibile) de şocul pur anafilactic (sensibilizarea faţă de proteine serice umane). Nu este exclus că se vor găsi cu timpul diferenţe de grup între proteinele serice umane similare celor găsite la eritrocite.

In sfârşit, există şi posibilitatea ca primitorul să fie alergic faţă de alergenele alimentare introduse cu sângele donatorului.

PROBELE DE COMPATIBILITATE IN VITRO ŞI IN VIVO

1. Determinarea grupurilor sanguine clasice în sângele donatorului şi primitorului înainte de transfuzie este *obligatorie*. Ea se execută conform metodelor descrise în capitolul „Tehnica".

2. Fiecare determinare de grup trebue controlată prin cercetarea aglutininelor din serul corespunzător (vezi capitolul „Tehnica").

In principiu, fiecare individ trebue să primească sânge omolog, adică din grupul lui; numai în caz de nevoie transfuzăm sânge de donator „universal" OI(αβ). Acest sânge nu trebue să aibă un titru anti-A sau anti-B mai mare decât 1/16. Există şi donatori „universali" periculoşi, care posedă în serul lor aglutinine de tipul imunoaglutininelor.

Faptul că frecvenţa reacţiilor posttransfuzionale este la transfuzii cu sânge compatibil, în privinţa subgrupurilor A, de 22% faţă de 67%

la transfuzii incompatibile în această privință este încă prea puțin cunoscut. Indivizii A trebue transfuzați cu sânge homolog de subgrup (A_1 cu A_1 și A_2 cu A_2) din două motive :

a) In rare cazuri se observă simptome ușoare la prima transfuzie subgrup-incompatibilă.

b) Accidente mai grave au fost observate după transfuzii *repetate* subgrup-incompatibile. In aceste cazuri se ridică împreună cu titrul aglutininelor α_1 și α_2 amplitudinea lor termică, care atinge 37°. Amintim în legătură cu aceasta că imunizarea anti-A_2 poate fi efectuată și cu eritrocite O.

Accidente posttransfuzionale au fost observate aproape cu toate aglutinogenele cunoscute până acum și care aparțin diverselor sisteme descrise mai înainte. Aici se va discuta numai rolul factorului Rh (Rh_0D), ca fiind mai des cauza accidentelor posttransfuzionale.

3. După ce au fost determinate la primitor și donator grupele sanguine cu eritrocite și controlate prin cercetarea serurilor corespunzătoare, urmează determinarea factorului Rh (vezi capitolul „Tehnica"). Dacă rezultatul este negativ, ar fi de dorit ca el să fie controlat cu alt ser anti-Rh, deoarece există 1% eritrocite Rh D^u, care aglutinează numai cu anumite seruri anti-Rh (anti-D). Dacă transfuzăm unui individ cu anticorpi anti-D eritrocite aparent D-negative, dar de fapt D^u, deci D-pozitive, provocăm un șoc transfuzional grav. Astfel de cazuri sunt descrise în literatură.

Urmează *probele de compatibilitate directă majoră și minoră,* adică cercetarea reacției serului primitorului cu eritrocitele donatorului (proba compatibilității majore) și invers (proba compatibilității minore).

Recomandăm executarea acestor probe în eprubete. Se lucrează cu tehnica folosită pentru determinarea grupurilor sanguine, dar se incubează mai înainte 10—15 minute la 37°.

Astfel se controlează determinarea grupurilor sanguine la donatori și la primitori și sunt deasemenea decelate imuno-aglutininele iregulare active în mediul salin. Proba de compatibilitate majoră trebue făcută și la temperatura camerei. In caz de prezență de aglutinine specifice la rece (α_1, α_2, anti-M, anti-P, etc.), se găsește un rezultat neașteptat : neconcordanță între probele făcute la temperaturi diferite, adică compatibilitate la 37° și incompatibilitate la temperatura camerei. Poate fi transfuzat sângele dacă probele de compatibilitate au dat acest rezultat ? Răspunsul ar fi „da", dacă s'ar pune numai problema posibilității declanșării unui șoc posttransfuzional. fiindcă aglutininele nu sunt active la temperatura corpului omenesc. Răspunsul corect este totuși *nu,* fiindcă trebue să se ia în considerare și urmările mai îndepărtate, adică imunizarea individului și creșterea amplitudinii termice a acestor anticorpi (vezi mai înainte transfuzia și subgrupurile A). Se găsește deasemenea o neconcordanță între probele la temperatura camerei și la 37° în cazurile rare unde un anticorp anti-Rh activ în mediu salin este foarte termofil, adică reacționează net numai la 37°.

Este foarte important ca probele de compatibilitate să fie executate nu numai în mediu salin, ci și în mediu *albuminos.* Astfel, decelăm prezența anticorpilor incomplecți, în primul rând a anticorpilor anti-Rh. Lucrăm cu aceeași metodă, însă cu suspensii de eritrocite făcute în *propriul lor ser* sau izogrup sau ser AB_0 și la 37°.

Martorii cu suspensii de eritrocite, atât ale donatorului, cât şi ale primitorului în propriul lor ser sunt indispensabili pentru descoperirea unei eventuale autoaglutinări, iar martorii cu suspensii de eritrocite în soluţie salină fiziologică controlează stabilitatea suspensiei de eritrocite.

Schema completă a problemei de compatibilitate directă este deci următoarea :

Temperatura camerei (mediu salin)	*37°*, mediu salin
Ser primitor plus eritrocite donator	Ser primitor plus eritrocite donator
Ser donator plus eritrocite primitor	Ser donator plus eritrocite primitor
	Eritrocite primitor plus soluţie salină fiziologică (martor)
Temperatura camerei (mediu salin)	*37°, mediu salin*
Ser P plus eritrocite D	Ser P plus eritrocite D
Ser D plus eritrocite P	Ser D plus eritrocite P
Eritrocite D plus soluţie salină fiziologică	Eritrocite P plus soluţie salină fiziologică (martor)
Eritrocite P plus soluţie salină fiziologică	Eritrocite D plus soluţie salină fiziologică (martor)
	Mediu albuminos
	Ser P plus eritrocite D
	Ser D plus eritrocite P
	Eritrocite P plus ser P (martor)
	Eritrocite D plus ser D (martor)

Dacă timpul permite, se poate cerceta prezenţa de anticorpi incomplecţi în ser cu testul antiglobulinic indirect, iar prezenţa de anticorpi incomplecţi pe suprafaţa eritrocitelor cu testul antiglobulinic direct (vezi anemiile hemolitice). Chiar dacă toate probele de compatibilitate au ieşit negative, poate fi prezent în ser un anticorp anti-Rh, decelabil numai cu testul antiglobulinic indirect.

O incompatibilitate serologică poate fi decelată şi cu următoarea probă : se scot 10 cm³ sânge venos. Se varsă într'o eprubetă 5 cm³, iar în altă eprubetă, care conţine 1 cm³ soluţie de citrat de sodiu 3,8%, ceilalţi 5 cm de sânge. Apoi se transfuzează 50 cm³ sânge. După o oră, se scot alţi 10 cm care se prelucrează ca mai înainte. In acest fel au fost pregătite două probe de ser şi două de plasmă de dinainte şi după transfuzie. Ele se cercetează cu ochiul liber şi spectroscopic. Hemoliza probelor luate după transfuzie este dovada incompatibilităţii. Deoarece cantitatea de 50 cm de sânge injectat a dat, în cazuri de incompatibilitate, reacţii grave, metoda a fost modificată în sensul următor : se injectează 3—5 cm³ massă eritrocitară şi se observă, afară de analiza menţionată a sângelui, şi simptomele clinice survenite după o oră dela transfuzie (dureri de cap, uşoare dureri lombare, senzaţie de oboseală, temperatură ridicată, etc.).

La femei Rh-negative cu lipsă de anticorpi anti-Rh decelabili în ser, o imunitate potenţială importantă pentru o eventuală transfuzie în timpul sarcinii poate fi descoperită prin injecţia de 1 cm³ sânge Rh-pozitiv intravenos. Indivizii normali nu formează anticorpi, iar la indivizii imunizaţi prealabil reapar anticorpi în ser.

Proba biologică. Se transfuzează 10—20 cm³ sânge. Se aşteaptă două minute. Dacă nu survin simptome subiective, transfuzia este continuată cu 30—50 cm³ sânge. Dacă după primii 10—20 cm³ de sânge se observă o reacţie dubioasă, transfuzia este continuată numai cu 20—40 cm³. Proba biologică ne arată, afară de incompatibilităţi bazate pe anti-

gene eritrocitare, și incompatibilități serice. Trebue subliniat că *proba biologică nu arată o incompatibilitate Rh, fiindcă în acest caz simptomele survin deabia după o oră.*

Această incompatibilitate poate fi decelată însă cu metoda perfuziei continue. La perfuzie intră în circulația sanguină a primitorului o picătură de sânge în 2—3 secunde. Astfel se transfuzează într'o oră circa 60—90 cm^3. Cu această metodă, primele simptome ușoare de incompatibilitate Rh pot fi observate după 10—20 de minute, și perfuzia poate fi întreruptă înainte de a fi dus la turburări mai grave.

Există cazuri cu autoaglutinine puternice active la 37°, care distrug și eritrocitele transfuzate. In aceste cazuri trebue să se găsească prin tatonare cu mai mulți donatori care sânge dă cea mai mică hemoliză, respectiv care eritrocite supraviețuiesc cel mai mult timp în circulația sanguină a primitorului.

S'a descris până acum un singur caz cu prezență de mai multe aglutinine în ser pentru care nu s'a putut găsi sânge compatibil. Nu s'a făcut transfuzia.

HEMAGLUTINAREA ȘI HEMOLIZA IN BOALA HEMOLITICĂ A NOU NĂSCUTULUI

Elucidarea patogeniei acestei boli în ultimii ani a constituit un mare progres. Boala a fost numită mai înainte eritroblastoză fetală, deoarece se credea că trăsătura patognomonică a acestei boli ar fi prezența de eritrocite nucleate (eritroblaști) în sângele periferic.

In ultimul timp, mecanismul patogenic al acestei boli a putut fi lămurit în felul următor: când există o incompatibilitate serologică între tată și mamă, eritrocitele fătului pot poseda un antigen care nu este conținut în mozaicul antigenic al mamei. Acest antigen trece transplacentar în circulația sanguină a mamei și dă naștere la formarea de anticorpi în sângele matern. De acolo, anticorpii trec iarăși transplacentar în circulația fătului. Acești anticorpi reacționează în primul rând cu antigenul corespunzător lor aflat în eritrocit, provocând hemoliza, dar se combină deasemenea cu antigenele tisulare, mai ales din ficat și creier, provocând leziunile cunoscute (insuficiență hepatică, ciroză infantilă și icter nuclear cu toate consecințele lui, ca oligofrenie, turburări motorii, etc.). Prezența de eritroblaști în sângele periferic este deci numai un semn al procesului patologic, al desechilibrului dintre hematopoieză și distrugerea eritrocitelor, ea este dovada morfologică a reacției măduvei hematogene, a încercărilor de a compensa distrugerea excesivă a eritrocitelor prin hemoliză. Esența procesului este deci hemoliza, și anume, imunohemoliza. Din această cauză, boala este numită astăzi boala hemolitică a nou născutului, și se disting trei tipuri clinice: 1) anasarca feto-placentară, forma cea mai gravă a bolii, care duce de obicei la moarte; 2) icterul grav al nou născutului, dacă în tabloul clinic predomină icterul și 3) anemia hemolitică a nou născutului, dacă anemia este simptomul cel mai marcat. Aici se va discuta numai serologia bolii.

De obicei, prima sarcină imunizează mama, dar nu provoacă procese patologice la făt. Sarcinile următoare însă au ca rezultat nou născuți din ce în ce mai bolnavi, până când în sfârșit se nasc copii morți cu ana-

Scanned with OKEN Scanner

sarcă feto-placentară. Intre copii bolnavi pot fi născuți și copii sănătoși dacă fătul respectiv este Rh-negativ și deci eritrocitele lui sunt insensibile față de anticorpii anti-Rh materni. Acest tablou tipic nu este obligatoriu; dimpotrivă. se știe că numai 1/20 din mamele Rh-negative sunt imunizate de feți Rh-pozitivi. S'a descris și cazul foarte rar în care anticorpul produs de mamă n'a trecut bariera placentară, care de data aceasta a fost permeabilă numai într'o singură direcție, și anume, pentru antigenul eritrocitar.

S'a descris deasemenea reacția anamnestică, adică creșterea titrului de anticorpi anti-Rh în sângele mamei în timpul sarcinii, deși fătul era Rh-negativ, dacă această mamă a născut în sarcini anterioare feți Rh-pozitivi și a format atunci anticorpi anti-Rh. Imunizarea mamei poate avea loc nu numai prin sarcini, ci și prin transfuzii, injecții intramusculare de sânge Rh-pozitiv sau chiar prin transplantare de țesut dela un individ Rh-pozitiv.

Nu se cunosc până acum anticorpi anti-Rh naturali. A fost descris până acum un singur caz dubios în literatura germană.

In foarte multe cercetări s'a constatat că titrul anticorpilor corespunde de obicei intensității procesului patologic. Deaceea, urmărirea titrului anticorpilor univalenți (*nu* a celor bivalenți) în timpul sarcinii unei femei Rh-negative măritată cu un bărbat Rh-pozitiv are o importanță deosebită. O creștere continuă a titrului prevestește nașterea unui copil grav bolnav. In acest caz, totul trebue să fie pregătit la timp pentru o exsanguino-transfuzie, al cărei efect este net superior unei transfuzii simple. Se întrebuințează sânge Rh-negativ, în caz de nevoie massa eritrocitară a mamei (*nu* sângele ei).

Transfuzia cu sânge Rh-pozitiv, bazată pe concepția că sângele Rh-pozitiv se combină cu anticorpii liberi din circulația sanguină a nou născutului, este astăzi părăsită.

Nu se cunoaște până astăzi nicio metodă pentru tratamentul preventiv. Incercările terapeutice cu o haptenă specifică au dat greș, deasemenea încercarea de a suprima formarea de anticorpi anti-Rh prin imunizarea concomitentă cu vaccin tifo-paratific. Cât de nelămurită este situația în această privință se vede din faptul că unii cercetători pretind că, dimpotrivă, au stimulat formarea de anticorpi anti-Rh la voluntari prin aceeași imunizare combinată.

Mecanismul precis al hemolizei in vivo în boala hemolitică a nou născutului este tot atât de puțin lămurit ca la celelalte anemii hemolitice dobândite. Concepția simplistă a unei imunohemolize tip clasic, hemolizină plus alexină, n'a putut fi sprijinită de experiențe în vitro. Este adevărat că unii autori pretind că au obținut hemoliză cu seruri anti-Rh native sau purificate prin electroforeză, dar aceste rezultate au fost obținute cu o tehnică dificilă și n'au fost confirmate de alți autori. Cu totul altfel se prezintă situația la izoaglutininele clasice. Acolo izohemoliza, mai ales cu seruri proaspete O ($\alpha\beta$), poate fi obținută ușor și în mod constant. Se pare deci că hemoliza in vivo este un proces mai complicat, în care unirea anticorpului cu eritrocitul este numai primul pas care face eritrocitul sensibil față de acțiunea unor alte mecanisme necunoscute până acum.

In ultimul timp se discută posibilitatea ca și anumite avorturi spontane să fie cauzate de o incompatibilitate serologică.

Scanned with OKEN Scanner

La început s'a crezut că boala hemolitică a nou născutului este totdeauna datorită unei incompatibilității în cadrul sistemului Rh. Cercetările ultimilor ani au dovedit că aceasta nu este adevărat. In cazul unei sarcini heterospecifice (adică unei incompatibilități în cadrul sistemului A B O), în serul mamei cresc aglutininele îndreptate împotriva aglutinogenului tatălui, respectiv fătului (de exemplu, aglutinina anti-A din serul O ($\gamma\beta$) al mamei dacă copilul este A, chiar atunci când sarcina decurge normal, cu atât mai mult în sarcini patologice unde titrul aglutininelor poate crește foarte mult. S'a descris un caz cu un titru de 1/16 000 000.

Afară de fenomenele patologice descrise mai înainte, boala hemolitică a nou născutului datorită incompatibilității în cadrul sistemului A B O poate produce o anemie puternică și persistentă după naștere, rezistentă la orice tratament și îmbrăcând forma unei anemii cronice aregenerative (lezarea sistemului hematopoietic?).

Au fost descrise cazuri de boală hemolitică la nou născut datorite unor antigene din alte sisteme de aglutinogene eritrocitare (vezi grupurile sanguine).

Boala hemolitică a nou născutului este tipul cel mai bine cunoscut și studiat al anemiei hemolitice cauzate prin izoimunizare naturală, dar nu este singurul exemplu. Amintim pe scurt că există o boală hemolitică a nou născutului la cal, la catâr și extrem de rar la iepure. Boala poate fi produsă experimental la diferite animale.

ANEMIILE HEMOLITICE

Ca și celelalte anemii, și anemiile hemolitice sunt cauzate de un desechilibru între formarea și distrugerea eritrocitelor. Cum indică numele de anemii hemolitice, desechilibrul este provocat mai puțin de o eritropoieză insuficientă, cât de o distrugere patologică. Va fi discutat aici numai aspectul imunologic al anemiilor hemolitice.

Anemii hemolitice pe baza acțiunii unei imunohemolizine au putut fi obținute la cobai și alte animale prin injectarea unui ser imun antieritrocitar (de cobai, etc.). Această anemie a avut toate semnele caracteristice unei anemii hemolitice: număr redus de eritrocite pe mm , rezistență osmotică scăzută, sferocitoză, etc.

Deși încă cu 30 de ani în urmă s'a bănuit că anemiile hemolitice dobândite ar fi cauzate de imunohemolizine, prezența lor a putut fi dovedită numai în puține cazuri până în ultimii ani. Succesele obținute în ultimul timp cu metode moderne extrem de sensibile sunt încă o dovadă că agnosticismul și nihilismul terapeutic trebue și pot fi învinse. S'a putut arăta că anemiile hemolitice nu sunt ereditare, nu sunt bazate pe o proprietate înnăscută misterioasă a eritrocitelor, care determină în mod fatal soarta bolnavului și care nu poate fi influențată terapeutic, ci dimpotrivă, că este vorba de un proces patologic survenit într'un anumit moment al existenței individului și al cărui mers poate fi urmărit cu noile metode serologice.

Deaceea, în clasificarea modernă sovietică a anemiilor după Arinchin se găsește categoria de anemii hemolitice cauzate de hemolizine. Astfel, vechea concepție a icterului „prin hemolizine" a fost reconfirmată de experiențele moderne.

Scanned with OKEN Scanner

Dar nici pentru reticuloza hemolitică (anemie hemolitică „congenitală" tip Minkowski-Chauffard) nu se mai poate admite astăzi ca factor patogenetic defectul eritrocitului. Prezența unui factor patologic plasmatic a fost dovedită prin testul antiglobulinic direct pozitiv în timpul crizelor hemolitice. Se pare de altfel că există două feluri de crize hemolitice; una adevărată, cauzată de distrugerea excesivă a eritrocitelor (hiperhemoliză), și cealaltă provocată printr'o hipersplenie cu efect inhibitor asupra măduvei hematogene, adică crize aplastice ale măduvei, cu o acută eritroaplazie pe bază infecțioasă, toxică sau alergică. In anemia hemolitică „congenitală", această inhibiție are un efect nefast din cauza vieții extrem de scurte a eritrocitelor în această boală (în medie 15 zile) față de 80—120 de zile pentru eritrocitele normale. Deaceea, efectul inhibiției devine manifest după 8—10 zile, eritrocitele și hemoglobina scad la jumătatea valorii inițiale și observăm simptomele „crizei hemolitice".

Vor fi descrise pe scurt tipurile de anticorpi găsiți la anemiile hemolitice, caracterizarea serologică a diferitelor forme de anemii hemolitice și, în sfârșit, se va discuta patogenia hemolizei in vivo.

La anemiile hemolitice se pot găsi *aglutinine, anticorpi incomplecți și hemolizine*. Aceste trei feluri de anticorpi pot fi anticorpi „la rece" sau „la cald", adică pot reacționa numai la temperaturi joase sau la 37°. Pentru hemolizinele la rece se înțelege că este vorba numai de perioada de fixare a hemolizinei, fiindcă este bine cunoscut că hemoliza propriu zisă (cromatoliza) poate avea loc numai la temperatura corpului, la 37° (excepție face numai alexina peștilor). Pentru hemolizinele la rece este deci nevoie de o perioadă de fixare la rece, urmată de o perioadă de hemoliză la cald. Deaceia. această hemoliză este denumită câteodată în literatură hemoliza „la rece-cald". Această diferențiere importantă a anticorpilor nu este absolută, ca și celelalte caractere distinctive în biologie. De exemplu, cu cât crește titrul aglutininelor la rece, cu atât crește și amplitudinea lor termică, care poate atinge 37°. Afară de aceasta, hemolizinele inactive la 37° față de eritrocite normale pot hemoliza eritrocite labilizate (vezi mai târziu).

Anticorpi la rece

Aglutininele la rece. Se numesc astfel aglutininele cu amplitudine termică mică. Amplitudinea termică este intervalul de temperatură la care acționează anticorpul respectiv. De exemplu, izoaglutininele au o amplitudine termică mare, deoarece aglutinează bine la 4°, la temperatura camerei, și la 37°. Aglutininele anti-Rh, dimpotrivă, sunt aglutinine „calde", ele aglutinează mai bine la 37° decât la temperatura camerei. Aglutininele la rece au o amplitudine termică redusă, ele aglutinează la 4° și numai rareori la temperatura camerei, și extrem de rar de 37°. In general, imunoaglutininele aglutinează mai bine la temperatura de 37° decât la temperatura camerei.

Aglutininele la rece au fost descoperite la animale și mai târziu la om, discutându-se aici numai ultimele. Ele se găsesc cu titru mic și amplitudine termică mică aproape în fiecare ser normal. In anumite tipuri de anemii hemolitice, titrul lor este crescut. Aglutininele la rece pot simula prezența aglutininelor „la cald", dacă sunt foarte puternice și dacă con-

Scanned with OKEN Scanner

comitent amplitudinea lor termică se ridică la 37°. Nu se știe dacă în afară de diferențe cantitative există și diferențe calitative între aglutininele la rece la indivizi sănătoși și bolnavi. Titruri până la 1/64 se socotesc de obicei normale.

Eritrocitele tripsinizate sunt aglutinate la temperaturi și titruri mai mari decât eritrocitele normale.

Există aglutinine la rece nespecifice, „banale" și specifice. Din cele din urmă sunt mai importante aglutininele α_1 (anti-A_1) și α_2 (anti-A_2) Rolul aglutininelor la rece specifice în patogenia accidentelor posttransfuzionale și în anemia hemolitică a nou născutului a fost amintit la locurile respective.

Aglutininele la rece au fost numite și autoaglutinine, fiindcă aglutinează și propriile eritrocite, și panaglutinine, deoarece aglutinează diferite feluri de eritrocite.

Interpretarea teoretică a aglutinării la rece din partea unor clinicieni este greșită. Deși reacția este nespecifică în sensul că diferite feluri de eritrocite, inclusiv cele proprii, sunt aglutinate la temperaturi joase, reacția prezintă toate caracteristicile unei reacții serologice; aglutinina care se combină la 4° cu aeritrocitele poate fi eluată cantitativ la 37°. Cu eluatul pot fi aglutinate alte eritrocite; analiza chimică a arătat că aglutinina face parte din fracțiunea γ-globulinică a serului, a multor altor anticorpi. Părerea că aglutinarea la rece este cauzată de o anumită structură a serului, iar nu de un anticorp, este deci greșită.

Anticorpi incomplecți la rece. Acești anticorpi au fost descoperiți deabia în ultimul timp. La fel ca aglutininele la rece, ei sunt prezenți în cantități mici în aproape fiecare ser normal. Prezența lor poate fi decelată prin aglutinare în mediu albuminos (această metodă dă titruri mici) sau, mult mai bine (titruri mai mari), cu testul antiglobulinic. Anticorpii incomplecți la rece au câteva particularități foarte importante, atât din punctul de vedere al imunologiei generale, cât și din punct de vedere practic.

1. Se fixează pe eritrocit la fel ca aglutininele la rece la temperaturi joase (de exemplu, printr'un contact de o oră sau mai mult la răcitor). Aglutininele la rece sunt complect eluate prin spălări repetate cu soluție salină fiziologică caldă la 37°. Anticorpii incomplecți la rece nu pot fi deci evidențiați cu testul antiglobulinic. Din această comportare se pot trage următoarele concluzii pentru o executare și interpretare corectă a testului antiglobulinic: în boala hemolitică a nou-născutului și la transfuzii cu incompatibilitate Rh, anticorpul anti-Rh incomplect din ser se fixează numai pe suprafața eritrocitelor *Rh pozitive*, iar în anemiile hemolitice, pe toate eritrocitele, indiferent dacă ele sunt Rh pozitive sau nu (vezi tabelul).

	Ser anti-Rh	Anemii hemolitice	
		cu anticorpi plasmatici	fără anticorpi plasmatici
Test antiglobulinic direct	+	+	+
Test antiglobulinic indirect (ser de bolnav cu eritrocite Rh+)	+	+	−
Test antiglobulinic indirect (ser de bolnav cu eritrocite Rh-)	−	+	−

La decelarea anticorpilor anti-Rh incomplecți (vezi „Tehnica") se vor lua deci ca martor eritrocite Rh-negative, care *nu* trebue să fie aglutinate, se vor sensibiliza eritrocitele prin contact cu ser *la 37° pentru a evita fixarea anticorpilor incomplecți la rece*, eventual prezenți în serul cercetat și, în sfârșit, se vor întrebuința numai eritrocite care n'au fost în contact cu propriul lor ser la temperaturi joase, pentru a evita încărcarea lor cu anticorpul incomplect la rece. *Pentru decelarea anticorpilor incomplecți la rece se va proceda invers, se vor întrebuința eritrocite Rh negative și se va fixa intenționat la rece.*

2. Au nevoie de o fracțiune sau de mai multe fracțiuni ale alexinei pentru fixare, deci sunt termolabile, acțiunea lor este distrusă prin încălzire la 56° timp de 10—30 de minute. Acțiunea acestor anticorpi este parțial sau total inhibată de anumiți anticoagulanți ca oxalat, citrat și heparină.

3. Sensibilizarea eritrocitelor are loc la pH = 7,0 — 8,5. Câteodată sensibilizează nu numai la 4°, ci și la 15—21°, dar mai slab. In cazuri patologice, odată cu creșterea cantității aglutininelor la rece în ser cresc de obicei și anticorpii incomplecți la rece. Rolul patologic al acestor anticorpi incomplecți la rece încă nu este lămurit.

Hemolizine la rece. Există diferite tipuri. Hemolizinele la rece tip hemoglobinurie paroxistică sunt cele mai bine cunoscute și de mai mult timp. Studiul celorlalte hemolizine a fost început numai în ultimii ani.

Hemolizina tip hemoglobinurie paroxistică la rece este fixată numai la rece. Timpul necesar de contact al serului cu eritrocitele la rece și temperatura variază dela caz la caz. Există seruri ale căror hemolizine se fixează numai la 0—5°, alte seruri necesită un contact de 30 de minute la 10—15° și foarte puține au o amplitudine termică ridicată până la 20°. Contactul la rece nu trebue prelungit prea mult timp. Un contact de 5 minute la 0° sensibilizează mai tare decât un contact de 30 de minute la această temperatură. Un contact de câteva ore la 0° inhibă sau împiedică hemoliza ulterioară la 37°.

Hemolizina este termostabilă, suportă încălzirea la 56° timp de 30 de minute, este activă la pH = 8,0, are nevoie de alexină sau de C : 4 la rece și pentru hemoliza la cald de C : 2. Câteodată, alexina nu este necesară pentru fixarea la rece. La o presiune ridicată de bioxid de carbon, fixarea are loc la temperaturi ridicate. Efectul este specific și nu poate fi înlocuit prin alți acizi. Acțiunea bioxidului de carbon este specific inhibată de sulfonamide (acțiune asupra anhidrazei?)

Celelalte hemolizine la rece sunt „acidosensibile", cum sunt denumite cu un termen impropriu, adică sunt active la un pH acid (6,5—7,5). Ele sunt termostabile și necesită prezența alexinei pentru fixarea la rece. Unele sunt adsorbabile până la 30°. Aceste hemolizine formează un grup neomogen. Acido-sensibilitatea variază dela ser la ser. Astfel, din două seruri provenite dela același tip de anemie hemolitică (sindrom Raynaud cu aglutinine la rece cu titru mare), unul nu hemoliza aproape deloc la pH = 8,0 iar celălalt hemoliza 20% din eritrocite. Primul ser avea optimul activității sale la un pH = 6,2, unde hemoliza 70% din eritrocite, iar celălalt la pH = 7,2, unde hemoliza 60% din eritrocite.

Un ser remarcabil din acest grup a hemolizat și la pH = 8,0 și fără alexină în faza rece, totuși acțiunea lui era mai puternică după acidificare și după adaus de alexină în faza rece.

Scanned with OKEN Scanner

Folosirea de eritrocite dela bolnavi cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă dă mai multe rezultate pozitive. Cu aceste eritrocite, urme de hemolizine pot fi decelate în cele mai multe seruri normale. La hemolizinele prezente în cazuri de anemie hemolitică tip sindrom Raynaud se pot obține titru de +1/16 384 ! Cu eritrocite dela bolnavi cu hemoglobinurie nocturnă paroxistică hemolizinele la rece sunt transformate în hemolizine la cald prin folosirea acestor eritrocite, adică ele acționează fără răcire prealabilă. Deasemenea, serurile care sensibilizează la rece numai în prezența alexinei sensibilizează slab eritrocite dela hemoglobinurii nocturne paroxistice fără alexină, iar serurile care sensibilizează la rece numai după acidificare sensibilizează eritrocite de hemoglobinurie nocturnă paroxistică fără acidificare.

Anticorpi la cald

Aglutininele la cald. Eritrocitele care n'au fost prinse în chiag și care sunt suspendate în serul propriu au deseori un aspect macroscopic granular la 37°. Această autoaglutinare însă nu trebue atribuită prezenței unei autoaglutinine la cald. Este vorba de autoaglutinarea eritrocitelor învelite de anticorpi *incomplecți* în mediu coloidal (seric). Deaceea, eritrocitele acestor bolnavi, spălate cu soluție salină fiziologică, aglutinează din nou dacă sunt puse în contact cu un alt ser *normal*.

Pentru decelarea aglutininelor la cald este deci necesară o *titrare* la 37° cu diluții în soluție salină fiziologică. Primul tub nu contează, din cauza mediului bogat în proteine.

Anticorpii incomplecți la cald. Acești anticorpi se găsesc în multe cazuri de anemie hemolitică dobândită. Ei se evidențiază prin testul antiglobulinic direct pozitiv cu eritrocitele bolnavului. S'a văzut mai sus că acest test este deasemenea pozitiv în prezența anticorpilor la rece incomplecți. In cazurile cu prezență de aglutinine la rece cu titru mai mare de 1/1 000, testul antiglobulinic pozitiv nu trebue interpretat ca o dovadă a prezenței anticorpilor incomplecți la cald. Trebue să se lucreze cu mai multe concentrații diferite de ser antiglobulinic pentru a evita falsele rezultate negative (efectul de prozonă, vezi capitolul „Tehnica").

Anticorpii incomplecți din ser se evidențiază deasemenea prin diluții în albumină bovină (titrările obținute sunt slabe, $^1/_2$ — 1/16), sau mai bine cu eritrocite tripsinizate în mediu salin.

Panhemolizine la cald. Se găsesc la anemiile hemolitice cu o pronunțată hemoliză in vivo. Hemoliza este de obicei decelabilă numai după acidificarea serului până la un pH 6,5 — 7,0, rareori la un pH 8,0. Hemoliza este mai ușor evidențiată folosind eritrocite tripsinizate. Eritrocite dela cazuri de hemoglobinurii nocturne paroxistice sunt hemolizate de ser neacidificat la 37°. Eritrocitele tripsinizate sunt și mai sensibile, ele sunt indicatorul cel mai sensibil pentru a evidenția prezența unui factor plasmatic hemolitic.

Lucrând cu tehnicile fine amintite mai sus, trebue să ne ferim de a atribui în toate cazurile rezultatele pozitive prezenței de anticorpi; indivizii suferind de anemie hemolitică sunt deseori politransfuzați, desvoltându-se izoanticorpi (nu numai anti-Rh, ci și aparținând altor sisteme). Dacă nu lucrăm cu propriile eritrocite ale bolnavului, trebue să se con-

troleze rezultatele obținute cu eritrocite de diferită structură antigenică (Rh+, Rh—, etc.).

Se pare că testul cu ser acidificat este specific pentru autoanticorpi. Acțiunea izoanticorpilor nu este întărită prin acidificare.

Efectul transfuziilor repetate asupra formării de izoanticorpi variază dela individ la individ. Cazurile extreme sunt: formarea de mai multe feluri de anticorpi după câteva transfuzii și lipsa de formare de izoanticorpi după foarte multe transfuzii (de exemplu 80).

★

Pe baza rezultatelor analizei serologice se deosebesc până acuma patru tipuri bine distincte de anemii hemolitice dobândite („anemii hemolitice serologice").

Anemia hemolitică tip Hayem — Vidal demonstrează prezența de aglutinine la rece cu titruri între 1/128—1/1 024, a hemolizinelor la rece acidosensibile cu titru mic, a hemolizinelor la cald; marea lor importanță patogenică rezultă din faptul că dispar în timpul remisiunilor.

Prezența de anticorpi incomplecți la cald, deci testul antiglobulinic direct, este aproape regula. Importanța reacției pozitive a fost exagerată, după cum reiese din faptul că poate rămânea pozitivă în interval și după splenectomie. Totuși, o scădere a intensității reacției pozitive sau negativarea ei trebue interpretată ca semn bun.

Eritrocitele normale transfuzate la bolnavi suferind de acest tip de anemie supraviețuesc numai scurt timp. Ele sunt lizate de factorul sau factorii plasmatici patologici din sângele bolnavului. S'ar crede că eritrocitele acestor bolnavi transfuzate la indivizi normali ar supraviețui și ele numai scurt timp, deoarece sunt învelite de anticorpi și sensibile la acțiunea alexinei. Experiențele au arătată însă că ele supraviețuesc normal (vezi mecanismul hemolizei). Autoaglutinarea in vivo a eritrocitelor sensibilizate prin autoanticorpi incomplecți se constată deasemenea uneori în această anemie.

Anemia hemolitică din pneumonia virotică. Aici se încadrează cazurile de pneumonie virotică cu criză hemolitică acută, câteodată cu hemoglobinurie care este imediat urmată de vindecare. Aglutininele la rece sunt prezente în cantitate mare (1/400—1/16 000). Sunt prezente hemolizine la rece acidosensibile cu amplitudine termică crescută până la 30°. Testul antiglobulinic direct este pozitiv din cauza prezenței unei cantități mari de autoanticorpi incomplecți la rece.

Intr'un caz a fost observată pe lângă anticorpii la rece o hemolizină la cald, decelată cu eritrocite tripsinizate. Amintim aici un caz de mononucleoză infecțioasă cu episod hemolitic cu aglutinine la rece până la 1 256 și cu prezența unei hemolizine tip Donath-Landsteiner (hemoglobuminurie paroxistică la rece); antecedente de sifilis lipseau.

Anemia hemolitică cronică cu aglutinine la rece în cantitate mare (hemoglobinurie cu aglutinine la rece și cu sindrom Raynaud). Aici se observă aglutinine la rece cu cele mai mari titruri (1/1 024—1/128 000), prezență de hemolizine acidosensibilizate la rece; prezență de anticorpi la rece incomplecți cu amplitudine termică până la 30—32°. Cu eritrocite de hemoglobinurie nocturnă paroxistică se observă slabă hemoliză la 37°.

Hemoglobinuria paroxistică la rece tip Donath-Landsteiner. Boala a fost descrisă în 1868 ca hemoglobinurie paroxistică; în 1878 a fost găsit mecanismul declanșării atacului prin frig, iar Landsteiner a desco-

perit hemolizina. Această hemolizină este activă în mediu neutru. Aglutinina la rece este prezentă în cantități mici ca la indivizi normali. Fenomenele aparținând sindromului Raynaud lipsesc. Hemolizina se găsește de obicei la sifilitici, dar există cazuri tipice fără sifilis. Hemolizina nu este identică cu reaginele sifilitice.

Hemoglobinuria paroxistică la rece poate fi diferențiată de hemoglobinuria paroxistică nocturnă.

In hemoglobinuria paroxistică la rece se constată prezența de hemolizină, adică prezența unui factor plasmatic patologic, pe când în hemoglobinuria nocturnă se constată absența unui factor plasmatic patologic, dar eritrocite extrem de vulnerabile. Deaceea eritrocitele normale transfuzate supraviețuesc un timp normal, dar eritrocitele bolnavilor sunt distruse de orice ser acidificat (de serul bolnavului, dar și de seruri normale acidificate). Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (accesul) este probabil cauzată de creșterea bioxidului de carbon în timpul somnului (bolnavii care dorm ziua au un tip inversat de hemoglobinurie). Pare a reieși din lucrări recente că eritrocitele în hemoglobinuria paroxistică nocturnă sunt lizate de alexina activă în procesul de coagulare. Ar fi primul exemplu al unei acțiuni hemolizante a unui factor coagulant. Pe această bază se studiază în prezent legăturile eventuale dintre hemoliza prin alexină și procesul de coagulare.

MECANISMUL HEMOLIZEI IN VIVO

Acesta diferă probabil la diferitele tipuri de anemii hemolitice descrise mai sus; astfel, la hemoglobinuria paroxistică la rece, hemoliza este provocată de o hemolizină; în anemia hemolitică cu sindrom Raynaud, eritrocitele aglutinate sau numai învelite cu anticorp incomplect au devenit extrem de vulnerabile. Astfel de eritrocite sunt lizate prin simpla agitare sau, mai rar, prin agitare și căldură (vezi „Tehnica"); eritrocitele sunt deasemenea lizate prin spălări repetate cu soluție salină fiziologică, câteodată chiar prin simplă suspensie în această soluție. S'a putut dovedi că eritrocitele învelite cu anticorp transfuzate la indivizi normali supraviețuesc numai scurt timp; distrugerea lor prin eritrofagocitoză a putut fi constatată microscopic. Aceleași constatări s'au făcut și la boala hemolitică a nou născutului.

Mecanismul hemolizei în anemia hemolitică tip Hayem-Vidal nu este identic cu cel descris mai sus. Afară de hemolizinele la cald care dispar în interval (remisiune), există și anticorpi incomplecți fixați pe suprafața eritrocitelor bolnavilor. Hemoliza însă nu poate fi provocată numai de acești anticorpi în prezența alexinei, deoarece (vezi mai sus) eritrocitele încărcate cu anticorpi ar trebui să fie distruse de alexină dacă sunt transfuzate unui individ sănătos. Aceasta însă nu s'a constatat. S'a emis ipoteza că anticorpul alipit de eritrocit s'ar desface treptat la eritrocitele transfuzate unui individ normal. Este însă mai probabil că există un al treilea factor necesar pentru hemoliză, prezent în sângele bolnavului (cohemolizină?).

In ceeace privește formarea autoanticorpilor se discută în prezent două ipoteze:

1. Prin contact cu un virus sau printr'un alt mecanism necunoscut, eritrocitele proprii devin antigenice pentru organism. Impotriva acestei

concepții pledează faptul că și eritrocitele *normale* (deci nesupuse acestei schimbări ipotetice) sunt lizate de serul bolnavilor.

2. Anomalia țesuturilor producătoare de anticorpi, respectiv producerea de globuline modificate din cauza unui proces patologic, necroza fibrinoidă a pereților vasculari descrisă de Abricosov pe bază alergică, poate constitui o sursă de proteine alterate, care determină formarea de anticorpi. Aceste globuline anormale au grupări active pentru globulele proprii ale bolnavilor. Această ipoteză este sprijinită de următoarele fapte constatate : hiperglobulinemia, scăderea alexinei și formarea de reagine sifilitice nespecifice în unele cazuri (reacția Bordet-Wassermann și Kahn pozitive), deci formarea și de alți anticorpi decât cei îndreptați împotriva propriilor eritrocite.

Deși rolul covârșitor al hemolizinelor și al anticorpilor în general nu mai poate fi negat astăzi de nimeni, mecanismul hemolizei in vivo este încă departe de a fi complect lămurit. Nu se cunoaște încă exact rolul diferiților acceleratori și inhibitori plasmatici ai hemolizei (de exemplu, vindecarea spectaculoasă a anemiilor hemolitice acute, tip Lederer-Brill, prin transfuzii cu sânge normal, bine cunoscut astăzi de hematologi). In aceste cazuri intervine, probabil acțiunea antiaglutininelor, respectiv antihemolizinelor conținute în sângele normal.

In sfârșit, nu trebue neglijat rolul splinei. In afară de influența ei asupra măduvei hematogene și în afară de rolul ei în eritrofagocitoză și de organ producător de anticorpi, staza eritrocitelor în sinurile splenice produce efectul de endopauză și permite acțiunea unor substanțe identice sau similare lizolecitinei.

Am văzut în această expunere cât de mare este numărul de antigene grupate în diverse sisteme, care sunt în stare să provoace accidente transfuzionale și posttransfuzionale și să determine apariția bolii hemolitice la nou născut. Dar, în afară de această izoimunizare există și mecanismul de autoimunizare, factor patogenic pentru un mare grup de anemii hemolitice. Toate aceste fenomene patologice sunt deci datorite imunizării, respectiv „sensibilizării" organismului.

Rolul covârșitor al sistemului nervos în imunitate este astăzi pe deplin stabilit. Amintim numai pe scurt experiențele fundamentale ale lui Metalnicov, care a dovedit acest lucru la nevertebrate și vertebrate. Cercetările executate de Benetato au arătat importanța diencefalului (mai ales a regiunii hipotalamice) și a scoarței cerebrale pentru formarea anticorpilor. Excitarea faradică directă a regiunii hipotalamice determină la animalele imunizate în timp de 1½—4 ore o creștere bruscă a titrului de aglutinine, ca și cum s'ar fi introdus antigenul specific. La animalele neimunizate, excitarea electrică nu produce niciun efect. La pisici decorticate unilateral apar anticorpi locali (precipitine) după injecția antigenului numai în regiunile cutanate care stau sub influența centrilor rămași în funcțiune.

Acțiunea sistemului nervos central este directă și indirectă, neurohormonală. Impulsurile pornite dela sistemul nervos central, acționând asupra hipofizei, sunt transmise prin hormonul corticotrop al glandei suprarenale. Aceasta, la rândul ei, prin hormonul cortical, provoacă prin liza țesutului limfatic sau prin altă acțiune asupra sistemului reticulo-histiocitar, creșterea anticorpilor. O altă posibilitate de acțiune este aceea prin intermediul sistemului nervos vegetativ, respectiv prin mediatorii

Scanned with OKEN Scanner

chimici care se formează la nivelul terminaţiilor nervoase vegetative. S'a demonstrat că diverşi modificatori ai funcţiilor sistemului nervos vegetativ (atropină, adrenalină, etc.) pot influenţa formarea anticorpilor. Există speranţe că pe această cale va putea fi influenţat terapeutic şocul transfuzional.

Importanţa fundamentală a învăţăturii pavloviste pentru imunologie reiese din multe lucrări experimentale. Astfel, Metalnicov a putut obţine pe cale de reflex condiţionat o puternică reacţie leucocitară intraperitoneală, similară celei provocate de injecţia unei cantităţi apreciabile de bulion. Ca excitant condiţional s'a folosit încălzirea sau atingerea cavităţii peritoneale a cobailor; la om s'au putut declanşa crize de astm prin simplă evocare verbală a antigenului sau prin imaginarea lui vizuală (flori artificiale). Aceşti factori psihici sunt de fapt excitanţi condiţionaţi.

In ceeace priveşte hemolizinele, s'a putut obţine creşterea titrului lor pe cale de reflex condiţionat.

In entităţile patologice descrise în acest capitol, fenomenele morbide sunt produse numai prin „sensibilizare", adică printr'o reacţie antigen — anticorp.

In lumina învăţăturii pavloviste, imunitatea, în sensul apărării, corespunde stadiului de concentrare, iar sensibilizarea, stadiului de iradiere a excitantului. Astfel, şi fenomenele imunologice, ca şi toate celelalte funcţii ale organismului, depind de activitatea scoarţei cerebrale.

Bibliografie

ABRICOSOV A. I. — Sângele şi organele hematopoietice în anatomia patologică specială, vol. 1, Medghiz, 1947.

ABRICOSOV A. I. — Anatomia patologică specială. Editura de Stat pentru Literatură Ştiinţifică, Buc., 1952.

ALPERIN P. M. şi ANŞVIŢ M. I. — Anemie hemolitică cu hemoglobinurie. *Terap. Arhiv.*, 18, 5, 1940.

ANTONOV A. N. — Eritroblastoza nou născuţilor. *Voprosî Ped.*, 12, 4, 1940.

ANTONOV A. N. — Noul factor sanguin Rh şi rolul său în patogenia eritroblastozei fetale. Vopr. Ped., 15, 1, 1947.

ANTONOV A. N. — Hemoterapia în pediatrie în lumina datelor despre factorul sanguin Rh. Vopr. Ped., 15, 1, 1947.

ANTONOV A. N. — Problema factorului Rh. Vopr. Ped., 1, 1947.

ARINCHIN M. L. — Despre unele probleme ale hematologiei contemporane. *Bibl. Analele Rom.-Sov.*, 40, seria Med., *Hematologia*, 1950. Ed. Cartea Rusă.

BAGDASAROV A. A. — Importanţa factorului Rh pentru clinică. *Terap. Arhiv*, 1, 103, 1951.

BENETATO GR. şi BACIU J. — Observaţii asupra izoimunizării cu factorul Rh provocată prin graviditate sau prin transfuzie. *Bul. Şt. al Acad. R.P.R.*, seria Ştiinţe Med. I, 7, VI, 1949, p. 585.

BENETATO GR. şi BACIU J. — Repartizarea factorului Rh la populaţia din R.P.R. *Bul. Ştiinţific al Acad. R.P.R.*, seria Ştiinţe Med., I, 7, VI, 1949, p. 601.

BLINOV N. S. şi DROBÛŞEVA A. — Factorul Rh. Vestnic Hir., 4, 1946.

BLINOV N. S. — Determinarea factorului Rh. Sov. Med. 11, 20, 1948.

BLINOV N. S. — Mecanismul de acţiune al sângelui transfuzat în lumina învăţăturii lui I. P. Pavlov. Vest. Hir., 1, 1952.

BORDET J. — Tratat despre imunitatea în bolile infecţioase. Masson.

CERNENCO şi DOBRÂŞEVA A. — Aglutininele anti-Rh în lapte. *Vracebnoe Delo*, 51, 1949.

DAHR P. — Tehnica determinării grupurilor sanguine şi transfuzia sanguină. Georg Thieme, Leipzig, 1950.

DOBRÂŞEVA A. — Raportul dintre factorul Rh pozitiv şi Rh negativ în sângele mamei şi al nou născutului. *Sov. Med.*, 8, 1951.

IONESCU MIHĂEŞTI C. şi col. — Asupra unei noi reacţii serologice de diagnoste üit uberculoză. *Bul. Şt. al Acad. R.P.R.*, seria Med., III/nr. 3, 1951, pag. 637.

Scanned with OKEN Scanner

LANDSTEINER K. — Contribuţii la cunoaşterea proprietăţilor antifermentative, litice şi aglutinante ale serului sanguin şi ale limfei. *Zbl. f. Bakt.*, XXVII, 1900, p. 357—362 (Descoperirea grupelor sanguine).
LANDSTEINER K. — Specificitatea reacţiilor serologice. *Rev. Ed. Harvard Univ. Press*, 1945.
LANDSTEINER K. şi WIENER A. S. — Un factor aglutinabil în sânge uman diagnosticat prin seruri imune pentru sânge de *Rhesus*. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, vol. 43, 1940, p. 223 (Descoperirea factorului Rh.).
LEVENBUC I. S. — Eritroblastozele la nou născut. *Arhiv. pat.*, 3, 1951.
LIBOVA E. N. — Importanţa factorului Rh. *Acuşerstvo i Ghinec.*, 3, 140, 1950.
MOLLISON A. E., MOURANT T. L. şi RACE R. R. — Factorul Rh. London, Stationery Office, 1948.
ŞAPOŞNICOVA şi UMNOVA. — Distribuirea factorului Rh. *Acuşerstvo i Ghinec*, 3, 1948.
SCHIFF F. şi BOYD W. C. — Tehnica determinării grupurilor sanguine. New-York, 1942.
SINAI, BIRGHER. — Diagnosticul microbiologic al bolilor infecţioase. Bucureşti, Editura de Stat pentru Literatură Ştiinţifică, 1952.
UMNOVA M. A. şi col. — Eritroblastoza nou născutului şi accidentele posttransfuzionale datorite factorului Rh. *Acuşerstvo i Ghinec.*, 3, 37, 1950.
UMNOVA M. A. — Distribuirea factorului Rh. *Sov. Med.*, nr. 7, 14, 1951.
UMNOVA M. A. — Factorul Rh şi particularităţile lui serologice. *Terap. Arhiv*, 1, 103, 1951.
URINSOND M. R. — Serurile imune grup-specifice. *Biul. Exp. Biol. i. Med.*, XXII nr. 10, 1946, p. 36—38.
VINOGRAD-FINKEL. — Accidentele posttransfuzionale. Com. plen. Inst. Centr. Transf. sang. 15.VI.1947.
WIENER A. S. — Grupurile sanguine şi Transfuzia. Ch. C. Thomas, Publisher, 1943.
ZILBER L. A. — Bazele imunităţii. Medghiz, 1948.

Scanned with OKEN Scanner

FIZIOLOGIA ERITROCITULUI*

dr. CECIL POPA

Introducere 151
Scurtă privire asupra structurii histo-fizico-chimice a eritrocitului. 151
Rolul eritrocitului din punct de vedere fizic 154
Rolul chimic al eritrocitului 168
Eritrocitul transportor de substanţe chimice şi virusuri 174

INTRODUCERE

Organismul omenesc prezintă în condiţii normale o serie de constante ale sângelui, care asigură buna funcţionare a organelor sale şi alcătuesc cu un termen generic *„izostructura sanguină"*.

Intr'adevăr, organismul uman nu poate funcţiona bine dacă nu i se asigură condiţii de perfectă constanţă a mediului intern, din care face parte şi sângele.

Acest echilibru este cu atât mai greu de realizat cu cât suferă în mod continuu o dublă serie de perturbări : pe de o parte pătrunderea continuă în sânge de substanţe noi din intestin şi de produse de catabolism din ţesuturi, pe de altă parte sustragerea continuă de substanţe din sânge prin activitatea de excreţie. Cu toate acestea, izostructura trebue neclintit păstrată, deoarece ea asigură funcţionarea normală a tuturor organelor ; turburările ei duc la modificări în fiziologia organelor, şi invers, turburări ale fiziologiei organelor se repercută asupra izostructurii sângelui. Astăzi nu mai putem privi un fenomen patologic din două puncte de vedere deosebite : tisular şi umoral, ci ca un tot, cu două aspecte de prezentare corelative : umoral şi tisular. Cât priveşte mecanismul de menţinere constantă a izostructurii sângelui, el se realizează : în primul rând printr'o interpătrundere de tip complex a diferitelor aparate morfofuncţionale, în al doilea printr'o reglare vegetativo-hormonală, ambele sub controlul scoarţei cerebrale. Această erarhie, compusă din multiple mecanisme regulatoare, constitue garanţia desfăşurării normale a tuturor funcţiilor tisulare. Orice acţiune care tinde să turbure izostructura sângelui declanşează o reacţie care are drept rezultat restabilirea structurii în limitele funcţionale normale. Şi dacă acelaş fenomen se repetă de câteva ori reacţia devine din ce în ce mai promptă şi mai amplă, ea făcându-se, aşa cum a arătat-o Pavlov, pe bază de reflexe condiţionate.

Asupra componentelor izostructurii sanguine la care ia parte eritrocitul reţinem : presiunea osmotică, greutatea specifică, vîscozitatea, încărcarea electrică, pH-ul, etc., de care ne vom ocupa pe rând.

SCURTĂ PRIVIRE ASUPRA STRUCTURII HISTO-FIZICO-CHIMICE A ERITROCITULUI

DATE CU PRIVIRE LA FORMĂ

S'a scris mult şi contradictoriu asupra formei eritrocitului, începând din 1900 şi până în 1934, când Ponder a dovedit neîndoielnic, pe bază de multiple fotografii luate asupra eritrocitelor în suspensie de

*) Lucrare făcută la Centrul de Hematologie şi Transfuzie, Laboratorul de Fiziologie Bucureşti, 1952.

Scanned with OKEN Scanner

plasmă, că ele sunt rotunde privite din față și biconcave privite din profil. Această formă e în mare parte datorită tensiunii superficiale a unei pelicule extrem de fine (20 Å), formată din așa numita substanță antisferică, care din punct de vedere chimic este cu probabilitate o cristalbumină.

Dacă observăm eritrocite normale în condiții așa zis fiziologice, adică în cameră umedă (lamă-lamelă) cu soluție clorurată izotonică 9 $/_{cc}$, constatăm cu surprindere că forma eritrocitului este totuși sferică. Explicația acestui fapt paradoxal este următoarea : substanța antisferică este adsorbită de sticlă, care-i cedează ioni alcalini, fapt care, ridicând pH-ul până în jurul lui 9, produce o scădere considerabilă a tensiunii superficiale a membranei, având ca efect modificarea formei sale. Dovada experimentală a acestei ipoteze o constitue repetarea experienței, însă cu sticlă neutră de cuarț, pe care sferocitoza nu mai apare, pentrucă substanța antisferică nu se adsoarbe pe cuarț și acesta nu cedează alcali. Deci, forma biconcavă a eritrocitului normal e azi unanim admisă.

Fiziologii care s'au preocupat de studiul sângelui au confirmat această formă ca cea mai perfectă adaptare la funcția pe care o are de îndeplinit eritrocitul. Intr'adevăr, sub acest aspect, eritrocitul are cea mai mare suprafață pentru cel mai mic volum, ceeace reprezintă adaptarea cea mai bună la funcția de transport a gazelor, care, din punct de vedere fizico-chimic, este o problemă de difuziune, deci dependentă de suprafață. Sferocitul este din acest punct de vedere mult inferior ca adaptare, deoarece pentru un volum egal cu al unui eritrocit normal nu întrunește decât 70% din suprafața acestuia.

Cercetările moderne au adus o confirmare absolută acestor descoperiri, prin faptul că observațiile făcute în câmp întunecat, cu contrast de fază sau cu microscopul electronic, care redau toate cele trei dimensiuni ale obiectului, au arătat neîndoios că observațiile lui Ponder erau riguros exacte.

DATE CU PRIVIRE LA CONSTRUCTIA ERITROCITULUI

Datele clasice presupun că eritrocitul are o membrană histologică bine definită, înțelegând prin aceasta un strat membranos, care face parte din celulă, dar e net deosebit de protoplasmă. In interior se găsea hemoglobină și soluții saline sub formă lichidă, ca într'un sac.

Cercetările mai noi combat această ipoteză, arătând că este vorba de o condensare la periferia eritrocitului a stromei, care-i asigură arhitectonica interioară. E vorba de o rețea densă din proteine cu ciment lipoidic în ochiuri. Intr'adevăr, în 1947, studiile cu microscopul electronic arată că membrana este un produs al stromei și că în interiorul eritrocitului stroma e mult mai puțin densă decât la exterior, unde este compactă. Cât privește rezultatele obținute de unii autori pe eritrocite hemolizate cu H_2O, ale căror membrane au fost obținute separat și colorate cu acid osmic, este vorba de un fapt real, dar produs artificial prin ruperea legăturilor dintre stroma laxă și cea condensată, sub acțiunea H_2O și a acidului osmic, ceeace a făcut detașabilă partea condensată periferic a stromei sub formă de membrană. Ralph socotește că hemoglobina este ancorată fizico-chimic de substanța stromei, pe care Lepeșchin o numește „vitaid". Grosimea membranei este de 20 mμ.

In fine, un ultim argument fiziologic în sprijinul acestei ipoteze îl formează ușurința cu care eritrocitul face continue modificări elastice de formă în trecerea lui prin capilarele diverselor organe, fără a se distruge, fapt care trădează o constituție stromato-buretoasă.

Date cu privire la compoziția chimică.

- Apă 64 %
- Reziduu uscat 36 %
  - Hemoglobină 80—90 % { 86 % globină; 4 % hem
  - Reticul { proteine 40—60 %; lipoide 10—12 %; grăsimi neutre; colesterol
  - Substanțe organice { acid uric; uree; creatină; adenină; acid ribonucleic; glucoză
  - Ioni { Cl, PO_4, SO_3, CO_3H; K+, Na+, Mg++
  - Fermenți { catalază; glutation

STRUCTURA MEMBRANEI [1]

Microstructura eritrocitului îi determină o conductibilitate electrică mai mică decât a plasmei, ceeace duce la faptul că membrana e totdeauna încărcată cu electricitate, în timp ce plasma nu este încărcată deloc sau foarte puțin.

Ultrastructura membranei are efect de barieră față de difuziunea simplă, comportându-se uneori ca o membrană semipermeabilă.

Din datele chimice cantitative reiese că nici albumina, nici lipoidele și nici colesterolul nu formează singure membrana. Datele fiziologice, pe de altă parte, arată și ele același lucru și din coroborarea acestor două serii de fapte reiese următoarea dispoziție:

— Fracțiunile proteice sunt dispuse tangențial, deci înconjoară cavitatea celulară și o divizează în subcavități concentrice. Tot ele formează o peliculă foarte fină la suprafață, substanță antisferică.

— Lipoidele sunt dispuse între straturile proteice și reprezentate prin cefaline, lecitină și sfingomielină, ale căror molecule conțin acizi grași, de care este legată fosfocolina care proemină în mediul înconjurător. Grupele lor terminale ionizate și acide determină încărcătura electronegativă a suprafeței eritrocitului.

Pe bază de noi cercetări electronooptice se disting în eritrocit trei zone din afară înăuntru: epilema (membrana exterioară), plasmolema (zona fermenților, a pigmenților și ionilor), stroma (zona hemoglobinei).

Asupra densității scheletului de stromatină din interiorul eritrocitului, părerile nu sunt unitare. Calculele au arătat că după scăderea pro-

[1] Vezi și articolul „Cercetări fizico-chimice asupra membranei eritrocitului" de prof. *A. Teitel* și *N. Măreuș*.

teinelor membranare nu rămâne decât o cantitate foarte mică pentru schelet, dar e ştiut că stromatina are proprietatea de a forma un gel chiar în concentraţie sub 0,5%, ceeace îi dă posibilitatea să dea naştere cu substanţă puţină unui reticul fin şi întins.

COMPORTAREA ERITROCITULUI IN MEDIUL FIZIOLOGIC

In mediul fiziologic, eritrocitul se comportă ca şi cum ar fi înconjurat de o membrană semipermeabilă. Cercetările cataforetice au arătat că suprafaţa membranei e încărcată în totalitate cu electricitate negativă datorită lipoidelor (lanţului de acid fosforic al lipoidelor). Pentru a explica permeabilitatea faţă de anioni, trebue admis că porţiunile proteice ale membranei sunt încărcate pozitiv. Acest fapt e verosimil, deoarece punctul lor izoelectric pHi = 6,8, ceeace produce o disociere acidă, ionizând pozitiv zona respectivă, astfel încât, deşi în totalitate membrana e încărcată negativ, există puncte de încărcare pozitivă, care reprezintă totalitatea zonelor permeabile pentru anioni ($Cl-$, CO_3H-, $OH-$, PO_4).

Cât priveşte permeabilitatea faţă de cationi (Na^+), ea se explică printr'o deviere a pH-ului. In zona de pH = 8,3, disocierea proteinelor pune în libertate baze şi membrana se încarcă negativ, ceeace explică modalitatea trecerii cationilor prin membrană.

Membrana e impermeabilă pentru: hemoglobină, proteinele plasmatice şi, dintre cationi, pentru: Ca, Mg, iar pentru K prezintă o permeabilitate foarte redusă. Până în timpul din urmă se credea că şi pentru K e impermeabilă, dar cercetările noi au infirmat această părere. Experienţele cu potasiu marcat radioactiv arată că în curs de 10 ore 12,5 — — 14,5% din potasiul eritrocitar poate fi schimbat cu cel plasmatic la 37° în mediu fiziologic.

Liposolubilitatea unor substanţe le permite de a intra în contact cu lipoidele din suprafaţă şi a pătrunde pe această cale în interiorul eritrocitului.

In fine, a treia grupă de substanţe poate pătrunde în eritrocit prin porii care se află între moleculele de proteină şi lipoide, mari de 3 Å, ca printr'o sită minusculă. Dintre substanţele organice, glucoza pătrunde în eritrocit fără niciun fel de dificultate.

ROLUL ERITROCITULUI DIN PUNCT DE VEDERE FIZIC

CULOAREA SÂNGELUI

Eritrocitele sunt cele care determină culoarea roşie-aprins a sângelui. Variaţiile acestei culori sunt în strictă legătură cu numărul de eritrocite pe mm . In legătură cu aceasta, metode noi permit o rapidă numărare a eritrocitelor, nu cu microscopul, ci cu ajutorul unui comparator fotocolorimetric, al cărui principiu de funcţionare se bazează pe directa proporţionalitate dintre tonalitatea roşului sanguin şi concentraţia lui globulară.

Sângele se recoltează cu pipeta Potain, ca în metoda clasică, şi se pun 2—3 picături pe o lamă cu godeu, până la umplerea acestuia, aco-

Scanned with OKEN Scanner

perindu-se cu o lamelă. Se pune în comparator, compensându-se cu un standard de culoare cunoscută (1 000 000). Citirea o face o celulă fotoelectrică, care dă un raport „*r*" față de compensator. Inmulțindu-se cifra raportului întrebuințat cu cea a compensatorului, se obține automat, repede și precis numărul de eritrocite pe mm . Standardurile sunt pentru 1, 2, 3, 4, 5 milioane, iar din tambur se obțin interpolările.

Tot cu ajutorul culorii sângelui se poate determina calitatea eritrocitelor în ceeace privește conținutul lor în hemoglobină. Așa de exemplu, sângele anemicilor e roz-palid, abia colorat, cel de leucemici e albicios, etc.

Deasemenea, în cazurile patologice în care hemoglobina nu-și poate îndeplini funcția normală de a se încărca cu O_2 se observă o schimbare de culoare a sângelui spre albăstrui (cianoză). Poate fi vorba de o simplă cianoză datorită prezenței în mare cantitate a hemoglobinei reduse, din diverse cauze (pulmonare, cardiace, etc.), sau de transformări ale hemoglobinei în carboxihemoglobină sau methemoglobină, în care caz ne găsim în prezența unei intoxicații grave. Diagnosticul se pune cu precizie cu ajutorul spectroscopului, folosind caracteristica benzilor de absorbție ale fiecăruia dintre compușii amintiți.

VISCOZITATE

Este unanim recunoscut că vîscozitatea sângelui este în strânsă dependență de concentrația albuminei serului, ca și de starea ei de dispersie. Totuși, ea e dependentă și de numărul eritrocitelor și de volumul lor. Cercetări moderne întreprinse în această direcție arată că pentru aceeași concentrație de proteine serice, la anemici, vîscozitatea serului e mai mică, îmbrăcând aspectul unei funcții liniare a numărului de eritrocite, spre deosebire de componenta albuminică a vîscozității, care nu e funcție liniară a concentrației. Invers, în policitemii, în care proteinele serice sunt normale, vîscozitatea crește proporțional cu numărul de eritrocite. Cercetări experimentale au arătat deasemenea că, la animalele la care după recoltare de sânge se reintroduce plasma, vîscozitatea sângelui scade, în timp ce la animalele perfuzate cu massă eritrocitară vîscozitatea sângelui crește.

La animale anemiate experimental, unele cu anemie hipocromă normocitară, iar altele cu anemie macrocitară la care se obținuse o concentrație a proteinelor plasmei prin perfuzie cu plasmă, s'a observat că vîscozitatea sângelui e mai mare la animalele cu anemie macrocitară, ceeace dovedește că vîscozitatea este în funcție și de volumul eritrocitar. Invers se petrec lucrurile în anemiile microcitare (sferocite), în care vîscozitatea sângelui e scăzut. Cifra normală a vîscozității sângelui e de 4—4,5 la bărbat și 3,5—4 la femeie.

PRESIUNEA OSMOTICĂ

Elementele figurate ale sângelui nu au niciun rol în producerea și menținerea presiunii osmotice a sângelui, aceasta fiind datorită exclusiv cristaloidelor, între care NaCl joacă rolul primordial (50%). Presiunea osmotică stabilită prin determinarea punctului crioscopic este situată pentru sângele normal între 0,56 — 0,58°.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă nu au rol în producerea și menținerea presiunii osmotice a sângelui, eritrocitele sunt însă interesate ca aceasta să rămână totdeauna constantă (izoosmie), căci variațiile ei sunt nocive pentru eritrocite, nocivitate care merge dela o ușoară alterare de formă până la hemoliză.

GREUTATEA SPECIFICĂ

Greutatea specifică a sângelui reprezintă concentrația coloizilor sanguini, spre deosebire de presiunea osmotică, care este rezultanta concentrației cristaloidelor. Coloizii sângelui sunt proteinele serice și ele sunt într'o corelație atât de mare cu greutatea specifică a sângelui, încât aceasta poate fi ușor dedusă din estimarea refractometrică a proteinelor serice. Cu toate acestea, date noi arată că greutatea specifică a sângelui este și funcție liniară a numărului de eritrocite, deoarece la doi bolnavi cu concentrația proteinică identică, dar unul normal ca număr de eritrocite, iar celălalt anemic, acesta din urmă are o greutate specifică a sângelui mai mică.

Cercetări de fiziologie experimentală pe animale au confirmat și stabilit definitiv această corelație.

INCARCAREA ELECTRICĂ A SÂNGELUI

Dacă suspendăm eritrocite într'un mediu electrolitic și trecem prin el un curent electric, constatăm că eritrocitele migrează spre anod, deci sunt încărcate electronegativ.

Ca atare, încărcarea electrică a sângelui este negativă. Acesteia i se datoresc stabilitatea și omogenitatea suspensiei sanguine, deoarece eritrocitele, fiind încărcate cu sarcini electrice de acelaș semn, se resping reciproc și nu aglutinează. Cu timpul însă, sarcinile lor electrice diminuă și atunci ele aglutinează sau sedimentează.

Dovada experimentală a acestei ipoteze o formează descărcarea bruscă și totală a sarcinilor electrice a eritrocitelor „in vitro" prin adăugarea de ioni cu sarcină electropozitivă mare, cum ar fi cei de lantan. Efectul este o imediată sedimentare a eritrocitelor, consecința descărcării totale a sarcinilor electronegative corpusculare.

Aplicația practică a acestei observații o constitue viteza de sedimentare, care arată în ce măsură își pierd eritrocitele sarcinile electrice pentru o unitate determinată de timp. Viteza de sedimentare este deci o funcție a măririi sarcinii electrice a eritrocitelor. Fahreus a dovedit experimental aceasta, măsurând electric încărcarea eritrocitelor, în corelație cu cifrele vitezei de sedimentare obținute și a stabilit corelații de inversă proporționalitate între mărimea vitezei de sedimentare și mărimea sarcinilor electronegative ale eritrocitelor. Acelaș autor a mai arătat tot pe bază cantitativă că, pentru a produce sedimentarea, față de probe de sânge cu electronegativitate mică, se cer cantități diferite, dar direct proporționale, de ioni de lantan.

Se pune acum întrebarea cui i se datorește faptul că eritrocitele dintr'un sânge sunt încărcate electric mai puternic decât altele din alt sânge. Răspunsul este dat de legea electrostatică, care spune că un corp încărcat cu electricitate și-o poate pierde mai mult sau mai puțin în funcție de mediul înconjurător, adică de dielectric. Aplicând aceasta la

sânge, trebue să considerăm massa de eritrocite, corpul încărcat cu electricitate, iar dielectricul, massa plasmatică. Dar plasma este de fapt un mediu dispers în care se găsesc coloizi, proteinele serice.

Cum acestea nu se găsesc în concentrații identice la toți indivizii, variațiile lor fac ca starea coloidală a plasmei (adică a dielectricului) să varieze și ca, și în funcție de aceasta, eritrocitele (adică corpul încărcat cu sarcini electrice) să-și păstreze mai mult sau mai puțin bine sarcina electrică.

Pe baza acestor date, viteza de sedimentare, funcție a mărimii sarcinilor electrice ale eritrocitelor, devine o funcție a concentrației proteinelor serice.

Cunoscând cele trei tipuri de proteine serice : fibrinogenul, serumglobulinele și serumalbuminele, s'a pus întrebarea care dintre acestea influențează mai mult încărcarea electrică a eritrocitelor, în sensul păstrării ei. Experiențele făcute prin suspendarea de eritrocite în soluție de fibrinogen, globuline și albumine au arătat că sedimentarea se efectuează repede în soluția de fibrinogen, mai încet în cea de globuline și foarte încet în cea de albumine. Höbler a dat explicația unanim admisă, după care albuminele cu moleculă mică se adsorb, pe baza legilor tensiunii superficiale, pe suprafața eritrocitelor, asigurându-le astfel un înveliș protector care împiedică difuzarea sarcinii electrice a acestora în dielectricul înconjurător.

Acest lucru se întâmplă într'o mult mai mică măsură cu globulinele, care au molecule mai mari și sunt și în cantitate mai mică, ceeace face ca globulinele să protejeze mult mai puțin electronegativitatea eritrocitelor. In ceeace privește fibrinogenul, adeziunea nu se mai produce aproape deloc, din cauza mărimii moleculelor și a cantității extrem de mici.

Pe baza acestor considerații ar urma în mod practic, pe plan clinic, ca în toate afecțiunile în care cantitățile de fibrinogen sau globuline sunt crescute să găsim și o viteză de sedimentare mare, și invers, la o viteză de sedimentare mare să găsim fibrinogenul sau globulinele crescute.

Faptul a fost controlat în repetate rânduri în clinică și a fost dovedit absolut exact, ceeace certifică exactitatea ipotezei lui Höbler. Tot pe această bază se explică formarea chiagului alb. In mod obișnuit, la sângele recoltat într'o eprubetă, eritrocitele au tendința să se sedimenteze, în timp ce el se coagulează. Dacă este vorba de un sânge sănătos, coagularea se face mai repede decât sedimentarea și atunci chiagul e omogen, compus din fibrină coagulată, conținând în ochiurile ei eritrocitele. Dacă e vorba de un sânge cu viteză de sedimentare mare, atunci se produce întâi sedimentarea eritrocitelor (chiag roșu), iar fibrina coagulează ulterior deasupra (chiag alb).

VITEZA DE SEDIMENTARE

In ceeace privește aplicarea practică în clinică a acestor date de fiziologie, am văzut că ele sunt corelate cu viteza de sedimentare.

Metoda unanim admisă azi pentru măsurarea vitezei de sedimentare este cea preconizată de Westergren. Recoltăm într'o seringă de 2 cm³ 0,4 cm³ citrat de sodiu 3,8 % și apoi, puncționând vena pacientului, aspirăm sângele până la 2. Amestecăm și punem sângele făcut astfel incoagulabil

într'o pipetă gradată dela 0—200 mm. Fixăm pipeta în stativ şi citim cifra la care a ajuns coloana de eritrocite după 30—60—120 de minute. Cifrele normale sunt 4, 10, 24.

Accelerarea vitezei de sedimentare se întâlneşte fiziologic în menstruaţie şi mai ales în graviditate. Patologic, ea devine un indicator de valoare pentru orice infecţie sau distrucţie tisulară. Deoarece substratul ei fizic e creşterea fibrinogenului şi a globulinelor, şi cum din punct de vedere imunologic aceste substanţe joacă un rol important în imunitate, accelerarea sedimentării e interpretată în clinică drept un semn de activitate a mecanismelor de apărare ale organismului, dar ipso facto, ca o alarmă că acesta e atacat.

Ca exemplu vom cita, dintre infecţiile acute, reumatismul, dintre infecţiile cronice, tuberculoza, iar dintre marile destrucţii tisulare, cancerul, boli în care viteza de sedimentare e foarte crescută.

In legătură cu aceasta, cercetări recente au mai arătat că, deoarece accelerarea vitezei de sedimentare duce la o aglutinare mai rapidă a eritrocitelor, aceasta angrenează şi aglutinarea masivă a trombocitelor, fapt care are ca efect apariţia trombozei.

In ceeace priveşte scăderea vitezei de sedimentare, ea se observă în policitemii şi este uşor explicabilă în afecţiunile hepatice, în care scad fibrinogenul şi globulinele, şi în şocul anafilactic, în care în sânge scade calciul ionic şi creşte potasiul ionic, fapt care face ca eritrocitele să-şi păstreze mai bine sarcina electronegativă.

BIOLOGIA ERITROCITULUI

Deşi element funcţional adaptat pentru transport, eritrocitul nu este un simplu vehicul inert, ci o celulă cu un ciclu de viaţă bine stabilit. Eritropoieza are loc în măduva oaselor scurte, cu deosebire în stern, coaste şi vertebre. Celulele de origină, cap de serie, sunt proeritroblaştii, cu citoplasma albastră (fără hemoglobină) şi cu nucleu mare şi fin reticulat. Urmează apoi o înlănţuire de celule de talie descrescândă: eritroblaşti bazofili, policromatofili, acidofili, a căror citoplasmă se încarcă treptat cu hemoglobină, cu care ocazie îşi schimbă afinităţile tinctoriale. Progresiv nucleul devine şi el mai mic, mai tahicromatic, mai picnotic. In fine, nucleul se topeşte (carioliză) sau se fragmentează (cariorexă) şi celula anucleată, normocitul sau eritrocitul, este aruncat în sânge, păstrând sau nu în citoplasma sa resturi nucleare (corpi Jolly). In acest stadiu, eritrocitul tânăr prezintă, la coloraţia vitală cu albastru de crezil-briliant, o fină reţea bazofilă presărată cu granulaţii punctiforme, fapt care i-a atras denumirea de reticulocit. Această reţea dispare la scurtă vreme, de îndată ce eritrocitul a devenit matur. In mod unanim, cuvântul reticulocit este sinonim cu eritrocitul foarte tânăr şi numărarea lor este considerată ca un indice al regenerării sistemului eritrocitar, în orice moment. Normal, ele reprezintă 5—6 $^0/_{00}$ din eritrocitele adulte.

Distrugerea eritrocitelor îmbătrânite are loc în sistemul reticulo-histiocitar. Durata de viaţă a eritrocitelor este în medie de 100—120 zile, cifre stabilite prin cercetări pe eritrocite cu trasori radioactivi. Nu cunoaştem însă în mod precis mecanismul procesului de distrugere, dacă are loc prin hemoliză sau fagocitoză. Sigur pare faptul că în splină se găsesc urmele distrugerii eritrocitelor sub formă de depozite de fier, uneori ca fragmente

de eritrocite înglobate de celulele reticulare, iar în condiții patologice acest tablou e întâlnit și în alte organe (ficat, măduva oaselor, ganglionii limfatici). După ultimele cercetări se pare că este vorba de un proces mixt, și anume, că întâi ar avea loc o hemoliză la nivelul lacurilor splenice, unde circulația e foarte lentă (endopauză) și că ulterior fragmentele rezultate ar fi fagocitate de sistemul reticulo-histiocitar, care ar opri fierul și ar reda circulației bilirubina, pigment rezultat din hemoglobină.

Intrucât distrugerea fiziologică a eritrocitelor ajunse la limita de vârstă este un proces activ sau pasiv, fenomenele nu sunt încă lămurite. Experiențele moderne de ablație a splinei și de cercetare a duratei vieții eritrocitelor radioactivate arată o mărire a splinei de 7—10 ori, ceeace denotă că sistemul reticulo-histiocitar poate avea un rol activ în procesul de distrugere a eritrocitelor, dar că probabil, fiziologic, există un anumit prag.

Intrucât există o eritropoieză continuă și o eritroliză deasemenea continuă și numărul eritrocitelor se menține constant între anumite limite fiziologice, iar ori de câte ori intervine din afară o dereglare există tendința de revenire la normal, rezultă că viața eritrocitelor este reglată de un mecanism superior. Noi nu cunoaștem astăzi prea mult din acest mecanism, dar putem afirma că în el intră sistemul nervos și glandele endocrine. Dintre acestea sunt interesate regiunea ventriculului al III-lea și a nucleilor cenușii dela bază, iar dintre glandele endocrine: hipofiza, tiroida, ovarele și splina. Un rol important îl deține scoarța cerebrală, care domină celelalte mecanisme de reglare, ce-i sunt subordonate. In ceeace privește stimulii sistemului de reglare, ei sunt în parte bine cunoscuți: lipsa de O_2, hemoragiile, produsele de desintegrare eritrocitară, etc.

Activitatea măduvei oaselor se adaptează în orice situație cerințelor organismului. Aceasta se produce prin două mecanisme: liberarea (diabeză) în sângele circulant a unei cantități oarecare de celule maturate, semimaturate sau chiar nematurate, ori prin restrângerea acestei liberări și întinderea sau restrângerea zonelor obișnuite de eritropoieză

Primul mecanism intră în acțiune în situațiile imediate și are caracter acut, al doilea este corectivul situațiilor de durată și are caracter cronic; uneori el poate depăși cadrul medular, extinzându-se și la alte teritorii.

Prin procedeul punctiei sternale (Arinchin) putem obține oricând date precise asupra activității medulare, atât în condiții fiziologice, cât și patologice.

Aprecierea funcției de regenerare și distrucție hematică are o mare importanță în clinică.

Cercetarea morfologică a sângelui ne poate da o idee despre intensitatea eritropoiezei. Astfel, apariția în circulație a eritrocitelor nucleate, cu punctație bazofilă și policromatofile, trădează un intens proces de neoformație. Dar acestea sunt aprecieri calitative și nu dau o măsură eficientă a hematopoiezei. Deaceea se întrebuințează un indice morfologic mult mai fidel și mai exact, care este, după cum am mai amintit, numărarea și raportarea la 1 000 de eritrocite adulte a eritrocitelor tinere sau reticulocitelor, puse în evidență prin colorație vitală; când cifra lor depășește 5 $^0/_{00}$ putem vorbi de un proces de regenerare mărit, iar când e scăzută, de unul diminuat. In general se admite că măduva pune în circulație zilnic 100 miliarde reticulocite.

Scanned with OKEN Scanner

Pe lângă metoda morfologică există și una chimică de cercetări a neoformării eritrocitare, pe baza consumului de O_2 al eritrocitelor. Intr'adevăr, ca orice celule vii, eritrocitele consumă și ele O_2 și într'o măsură cu atât mai mare cu cât sunt mai tinere. Consumul de O_2 al eritrocitelor este deci un mijloc de apreciere a procentajului de elemente tinere. El e calculat prin saturarea cu O_2 a unei cantități de sânge recoltat și făcut incoagulabil și determinarea gradului de saturație. Acesta e cu atât mai scăzut cu cât sângele a conținut un număr mai mare de reticulocite (care au consumat mai mult O_2); metoda însă e pretențioasă, nu e la îndemâna oricărui laborator și ca atare nu prea e întrebuințată. E mult mai folosită metoda morfologică, asociată, când e cazul, cu cercetarea reticulocitelor medulare prin punctie sternală și stabilirea raportului dintre reticulocitele medulare și cele circulante, care ne dă date clare și suficiente asupra eritropoiezei.

In ceeace privește aprecierea intensității procesului de distrucție eritrocitară, ea se efectuează mai complex printr'un mănunchi de analize care au la bază urmărirea și determinarea produselor de desintegrare a hemoglobinei (vezi hemoliza in vivo).

PERMEABILITATEA ERITROCITULUI

Am văzut într'un capitol anterior că eritrocitul posedă o membrană care îl separă de mediul înconjurător și care îi asigură integritatea conținutului și prin care se efectuează schimburile cu plasma.

Membrana este constituită din trabecule de proteine mozaicate într'un chit de colesterol și lipoide și, ca orice membrană vie, se supune legilor de difuziune ale membranelor vii, adică nu lasă să treacă coloizii, dar face posibilă oricând dializa ionilor și a apei.

Intr'adevăr, viața eritrocitelor nu se poate petrece în condiții normale decât dacă plasma își menține constantă presiunea osmotică, la —0,56°. Ori de câte ori valoarea acesteia e mai ridicată, în virtutea legilor de difuziune, eritrocitele pierd apa, care dializează prin membrană în mediul extern, reducând tensiunea osmotică a acestuia. Consecința este o ratatinare a eritrocitelor, care nu este ireversibilă, căci hidratate revin la normal, dar care, dusă la extrem, devine incompatibilă cu viața. Invers, în cazul în care presiunea osmotică a plasmei scade, membrana eritrocitelor lasă să treacă în ele apă, pentru a ridica presiunea osmotică a plasmei. Consecutiv are loc o umflare a eritrocitelor, care poate merge până la o anumită limită (volumul critic) și ulterior poate ceda, dar dacă această limită e depășită se produce distrugerea eritrocitului prin plesnire: ne găsim în fața fenomenului de hemoliză, care ne arată că s'a depășit limita de rezistență elastică a membranei eritrocitare și acestea au plesnit, punând în libertate conținutul coloidal, hemoglobina. In vivo, hemoliza se decelează prin determinări complexe. In vitro acest lucru se vede cu ochiul liber, deoarece lichidul supernatant devine roșu și după centrifugare își păstrează culoarea (spre deosebire de suspensia de eritrocite, care prin centrifugare se redepune și lasă deasupra lichid limpede necolorat).

Rezultă de aici că pentru a evita hemoliza în manipulările in vitro e necesar ca eritrocitele să fie puse totdeauna într'o soluție cu presiune osmotică analoagă plasmei sanguine: un asemenea lichid e denu-

mit izotonic. Cea mai simplă soluție izotonică conține clorură de sodiu 9 ‰.

In vivo, injecțiile intravenoase cu substanțe chiar foarte hipotonice (apă distilată) nu duc la leziuni de osmonocivitate, întrucât torentul circulator, massa sanguină și emonctoriile reglează imediat presiunea osmotică, readucând-o în limitele normale.

Faptele ar îmbrăca numai acest aspect simplu dacă celula ar fi o soluție pură de electrolite, funcționând ca atare, sub formă de osmometru absolut, și dacă nu ar conține proteine. Consecința acestui fapt e că există și o hemoliză cu mecanism deosebit, hemoliza coloidală neosmotică. Cu toate că in vitro se pot realiza aproape independent fiecare din aceste tipuri de hemoliză, in vivo mecanismul e complex.

HEMOLIZA

Hemoliza reprezintă distrugerea eritrocitelor și marchează sfârșitul vieții acestora, fie că se produce in vivo, fiziologic sau patologic, fie că se produce in vitro, în anumite condiții de cercetare.

Hemoliza in vitro

Fenomenul eliberării hemoglobinei din eritrocite se poate obține in vitro prin acțiunea mai multor agenți, de diferite categorii: agenți fizici, chimici, toxici, imunobiologici.

Hemoliza prin agenți fizici

Aceasta poate fi: mecanică osmotică, termică. Ne interesează îndeaproape, deoarece trădează cu fidelitate starea de rezistență a eritrocitelor la distrugere.

Hemoliza mecanică. Pregătirea trebue îndeplinită riguros. Determinăm prin hematocrit procentul eritrocitelor și stabilim eritrocitelor volumul la 40%, fie prin scoaterea de eritrocite, fie prin adaus. Se iau apoi 10 cm^3 de sânge astfel preparat într'o eprubetă uscată și sterilizată, se adaugă 24 perle de sticlă sterile de 3 mm, se închide cu dop de cauciuc și se parafinează pentru a împiedica intrarea apei. Eprubeta se așează oblic într'o mașină electrică de agitat în baie de apă la 39°. Se agită 2 ore, cu 22 impulsuri pe minut și se centrifughează pentru a se obține plasma (proba *b*). Din cauza culorii proprii a plasmei trebue lucrat cu un martor fără hemoliză (*a*) (1 cm plasmă fără agitare +5 cm soluție salină fiziologică). Un al doilea martor trebue să arate hemoliza 100% și îl obținem amestecând 1 cm sânge + 100 cm^3 apă distilată (*c*). Putem astfel determina la tubul *b* hemoliza mecanică procentuală, pe baza următoarei formule:

$$\frac{b - a}{c - a}$$

In această formulă cifrele se obțin electrofotometric. Valori normale: rezistența mecanică procentuală = 3,5%.

Hemoliza osmotică. Este cea mai importantă, cu aplicări practice în clinică, de mare însemnătate. Se fac suspensii de eritrocite în

soluții saline de concentrație descrescândă, dela izotonie spre hipotonie, și se observă la ce concentrație se produce începutul hemolizei (plesnesc eritrocitele mai puțin rezistente) și la care se produce hemoliza totală (plesnesc toate eritrocitele).

Prima cifră reprezintă limita superioară, iar a doua limita inferioară a rezistenței globulare, fenomenul hemolizei fiind reprezentarea materială a rezistenței globulare. Concentrațiile interpolare cuprinse între cele două limite reprezintă zona rezistenței globulare.

Explicația faptului că nu toate eritrocitele hemolizează la aceeași concentrație constă în vârstele lor diferite : cele mai tinere, fiind rezistente, cer pentru a se sparge soluții mai hipotonice (către limita inferioară) față de cele bătrâne, care, fiind mai slabe, plesnesc în soluții mai aproape de izotonie (către limita superioară).

Importanța în clinică a acestei probe o constitue diagnosticul unei clase întregi de anemii (anemiile hemolitice de toate tipurile), care prezintă frecvent o rezistență osmotică diminuată.

Tehnica rezistenței osmotice (pentru cercetări de mare precizie). Metoda cea mai încetățenită pentru prepararea suspensiei de eritrocite în vederea cercetării rezistenței osmotice este defibrinarea cu perle de sticlă (Naegeli). Autorii au arătat că acest procedeu dă rezultate totdeauna mai mari, deoarece reprezintă de fapt o asociere a două metode : rezistența osmotică + rezistența mecanică.

Nu se recomandă folosirea ca anticoagulanți a oxalatului de potasiu (nu modifică forma eritrocitului dar micșorează pH-ul, favorizând hemoliza), a citratului de sodiu, care micșorează și el pH-ul, mărind hemoliza, a fluorurii de sodiu, care ratatinează eritrocitele.

Rămân doar două substanțe anticoagulante indicate, care nu influențează hemoliza : heparina și oxalatul de sodiu.

In ceeace privește aparatura întrebuințată (seringă, ace), trebue să fie perfect uscată și să nu fi fost înainte niciodată în contact cu alcoolul sau eterul (care modifică tensiunea superficială). Apa pentru prepararea soluției saline trebue să nu fi venit în contact cu recipiente de metal, ci să se fi distilat numai în circuite de sticlă.

Sângele trebue pus în lucru cât mai curând dela recoltare, cunoscând că rezistența osmotică scade proporțional cu vechimea.

Recoltăm 9 cm de sânge venos, care se varsă peste 1 cm soluție de oxalat de sodiu 1/10 m. Se centrifughează, se decantează plasma și sedimentul de eritrocite se spală de trei ori cu soluție salină fiziologică sterilă. După ultima spălare se decantează soluția salină. Se pregătesc într'un stelaj 24 eprubete cu 6 cm^3 din soluția de NaCl sterilă cu concentrație variind dela 0,24—0,70% (0,24—0,26 — 0,28, etc.).

Se adaugă fiecărui tub o picătură din sedimentul de eritrocite. Se amestecă ușor și se lasă în contact 2 ore la temperatura camerei. Se centrifughează și se citește gradul de hemoliză cu ochiul liber. Pentru cercetări de finețe se poate întrebuința o determinare cantitativă fotometrică. Valorile normale cu această metodă : rezistența minimă = = 0,48% — 0,50%, rezistența maximă = 0,28 — 0,32%.

Hemoliza termică. Se recoltează sânge în tub steril și uscat, cu aparatură sterilă și se lasă șase ore la 37°, după care se controlează fotometric gradul de hemoliză. Un tub de control lăsat la o temperatură de 4° nu trebue să prezinte hemoliză. Valorile normale sunt 50% hemoliză.

Scanned with OKEN Scanner

Hemoliza prin agenți chimici

Substanțele disolvante ale lipoizilor (deci și a membranei eritrocitare) : eter, alcool, cloroform, substanțe cu tensiune superficială mare, acizi și săruri biliare, saponine, și substanțe puternic precipitante ale proteinelor (sublimatul), toate determină hemoliza prin mecanism chimic, de lezare a membranei eritrocitului. Nu ne oprim asupra lor, căci nu au aplicare în clinică.

Hemoliza prin agenți toxici

Veninul de păianjen, de albină, de muscă de cal, extractul de botriocefal și toxinele de streptococ, de Cl. tetani, de E. coli au acțiune destul de puternică hemolitică, prin alterarea membranei. Un loc aparte îl ocupă aci veninul de cobra, puternic agent hemolizant, cu acțiune numai în prezența lecitinei. Sub influența veninului, acest lipoid din membrană dă naștere unui produs, lizocitina, care alterează de așa natură membrana eritrocitului, încât acesta este ulterior distrus cu ușurință.

Că faptele stau astfel o dovedesc experiențele în care, punându-se eritrocite la termostat cu lizocitină, după câteva ore se constată lipsa hemolizei ; făcând în acest moment proba de rezistență osmotică, se obțin cifre foarte ridicate, față de aceleași eritrocite martor, fapt care trădează alterarea membranelor prin incubarea cu lizocitină. Acest exemplu interesează nu numai pentru explicația fenomenului in vitro, care e de nedisputat, dar și pentru hemoliza in vivo, în care s'a presupus că în splină lizinele ar acționa analog cu veninul de cobra. După de Vries, lucrurile s'ar petrece în splină astfel : sângele stagnând, lecitinaza din ser, în lipsa unei oxidări active, acționează asupra lipoizilor serici, detașează acizii grași și liberează lizocitina, care, adsorbindu-se pe membrana eritrocitelor, le sensibilizează și le face ușor distructibile de lizinele splenice obișnuite. Acesta ar fi mecanismul intim al hemolizei fiziologice în splină, fapt de descoperire recentă dar încă incomplect verificat.

S'a izbutit deasemenea să se producă, prin injectare de lizocitină intravenos la iepure, anemie hemolitică cu sferocitoză asemănătoare cu cea pe care o produce Dameshek cu ajutorul imunohemolizinelor. Aceste fapte dau serios de gândit asupra procesului de hemoliză in vivo.

Hemoliza imunobiologică (vezi articolul „Grupele sanguine").

Să vedem acum care sunt modificările morfologice ale eritrocitului corespunzătoare timpilor hemolizei. Primul stadiu de modificare morfologică a eritrocitului în cursul procesului hemolitic este eritrocitul cu țepi. Această modificare are loc pe baza unei suprafețe prea mari față de un volum redus, ceeace determină formarea cutelor.

Al doilea stadiu este un eritrocit sferic, cu țepi, care trece în al treilea stadiu de sferocit. Până la acesta, volumul inițial eritrocitar e neschimbat și fenomenul este încă reversibil.

Dacă acțiunea factorului hemolitic continuă, începe umflarea eritrocitului, prin faptul că membrana a devenit permeabilă.

Se cedează ioni de potasiu și se primesc ioni de sodiu, care atrag după ei cantități considerabile de apă. Volumul eritrocitului crește ver-

tiginos şi în scurt timp a atins volumul critic. Ne găsim în acest moment în faţa unui sferocit, pe care îl numim „prolitic".

Procesul a devenit ireversibil şi urmează a se produce hemoliza. Această ieşire a hemoglobinei din eritrocit se numeşte cromatoliză. Rămân stromele, care în anumite tipuri de hemoliză sunt lizate consecutiv (stromatoliză), în altele nu. Procesul acesta nu este definitiv elucidat. In cercetări recente făcute cu aceste strome prin administrare intravenoasă la animale, s'au obţinut turburări clinice şi leziuni anatomopatologice asemănătoare celor din şocul hemolitic, ceeace ar demonstra caracterul lor antigenic, fapt care a făcut pe unii autori să le încrimineze ca agent etiologic al şocului hemolitic. Ipoteza e seducătoare, dar nu e unanim admisă.

Raporturile dintre cantitatea agentului litic şi fazele hemolizei au fost bine studiate pe următorul model experimental. Imediat după contactul eritrocitului cu substanţa hemolitică, cam o zecime din aceasta e neutralizată de substanţe antihemolitice situate pe membrană (substanţa antisferică şi factorii plasmatici antihemolitici adsorbiţi), o treime este neutralizată în faza prolitică, restul rămâne activă, producând hemoliza.

Pentru tetradietilsulfatul de sodiu s'a putut determina că 5×10^5 moli de substanţă hemolitică produc trecerea din forma biconcavă în eritrocitul cu ţepi; 10^7 moli (dublu) produc aspectul de sferocit cu ţepi; 3×10^7 produc transformarea în sferocit. Orice surplus produce hemoliza.

Este probabil că la acest model experimental hemoliza are loc astfel:

In afară de acţiunea acceleratorilor şi inhibitorilor hemolizei, aceasta depinde în primul rând de structura suprafeţei eritrocitului, adică de constituţia chimică a moleculelor ei. In cazul de faţă, primum movens al reacţiei e fizico-chimic, constituit de forţa interatractivă a sarcinilor electrice antagoniste ($+NH_2$ al cefalinei cu $-OH$ al tetradietilsulfatului de sodiu).

Ulterior, atunci când un număr suficient de moli de substanţă hemolizantă s'au lipit pe suprafaţa eritrocitului, începe transformarea lui spre sferocit. Pasul următor este combinarea a două funcţii carboxilice terminale aparţinând la două lanţuri opuse: unul al cefalinei şi celălalt al substanţei hemolizante. Prin aceasta, umflarea a devenit ireversibilă, sferocitul e constituit şi se află în pragul hemolizei.

Metodele de studiu al mecanismului hemolizei au căpătat o amploare deosebită în ultimul timp. O metodă adecvată este punerea în relaţie a diluţiei substanţei hemolizante cu timpul eficient pentru o hemoliză 100%. Cu această metodă găsim, lucrând cu diluţii de saponină între 20 — 100 000 şi eritrocite umane la 25°, curbă de tip asimptotic

O altă metodă ne dă relaţia dintre gradul hemolizei (eritrocite hemolizate %) şi timp, pentru o concentraţie constantă de substanţă hemolizantă. Curba are aspectul unui S cursiv, cu semnificaţia unei hemolize inegale în timp în succesiunea următoare: fază lentă, rapidă şi iar lentă

Rezultatele cele mai interesante s'au obţinut prin asocierea acestor două metode. Timpul fiind constant, se măsoară hemoliza procentuală la diluţii diferite ale substanţei hemolizante. Rezultatele obţinute se pot reprezenta sub două forme: curbe de variaţie şi curbe de sumaţie.

Curba de sumaţie reprezintă adunarea progresivă a numărului de

eritrocite lizate, prin diluţiile succesive ale hemolizantului. Ea atinge culmea la o concentraţie anumită la care are loc hemoliza totală.

Curba de variaţie reprezintă numărul eritrocitelor lezate pentru fiecare diluţie în parte. Astfel, vârful acesteia ne arată concentraţia hemolizantului, la care sunt lezate cele mai multe eritrocite (valoarea aceasta = rezistenţă medie).

E uşor de înţeles că aceste curbe ne arată deasemenea începutul hemolizei (rezistenţa minimă) şi sfârşitul ei (rezistenţa maximă).

Pentru saponină, curba prezintă un vârf în unghi foarte ascuţit pentru o creştere mică în concentraţie; creşterile ulterioare produc o hemoliză comparativ redusă. Pentru celelalte substanţe, fenomenele îmbracă altă formă de hemoliză, în platou, ceeace înseamnă o hemoliză progresivă şi egală.

Hemoliza „in vivo"

Principii de fiziologie

Mecanismul distrugerii eritrocitelor rămâne obscur. Se ştie că eritrocitul adult are o viaţă de 100—120 de zile din momentul în care e emis de măduva hematogenă în sângele circulant. In această perioadă, eritrocitele circulă prin mai mulţi kilometri de capilare şi sunt supuse la deformaţii şi compresiuni; ele participă la mii de schimburi chimice, atât în plămâni, cât şi în ţesuturi; pot rămânea ore întregi stagnante în splină. In ciuda plasticităţii lor şi absenţei unui metabolism propriu prea desvoltat, ele sfârşesc inevitabil prin a se uza. Intrucât eritrocitele sunt lizate de o substanţă normal prezentă în sângele splenic ca lizocitina, sau sunt fragmentate şi fagocitate în splină, nu avem încă răspunsuri satisfăcătoare.

Distrugerea eritrocitelor pune în libertate un produs de degradare al hemoglobinei, hemosiderina. Aceasta din urmă pierde fierul în celulele sistemului reticulo-histiocitar din splină şi ficat şi devine bilirubină, pigment galben. Această transformare are loc numai in vivo. Cercetări moderne au arătat că scindarea se produce înainte de desfacerea fierului şi globinei de nucleul protoporfirinic (la nivelul punţii metinice), fapt care dă naştere la alte corpuri decât cele din vitro. Bilirubina este combinată cu o proteină, globina; ea este indicată de reacţia Hijmans van den Bergh. Această bilirubină reacţioneaza foarte lent cu diazoreactivul şi dă o reacţie indirectă (după ce se precipită proteina cu alcool), fapt care îi justifică numele de bilirubină indirectă. Cantitatea normală din sânge este de 0,4—0,8 mg %. In această formă ea nu poate străbate filtrul renal şi, prin urmare, n'o găsim în urină. Urina normală e deci acolurică. Ajunsă la ficat, bilirubina legată, aşa cum e pusă în libertate de splină, este prelevată de celulele hepatice şi, sub acţiunea acizilor biliari, pierde proteina, devenind bilirubină liberă. Ea dă o reacţie imediată cu diazoreactivul, fapt pentru care e denumită şi bilirubină directă. Nu se găseşte normal în sânge; prezenţa sa la un moment dat mărturiseşte o regurgitaţie retrogradă venind dinspre canaliculele hepatice. Bilirubina directă este însă un constituent normal al bilei. Ea e modificată în intestin, dând naştere urobilinogenului sau stercobilinogenului, degradare produsă de bacteriile intestinale. Cea mai mare parte a acestui produs

Scanned with OKEN Scanner

este excretată ca stercobilinogen în fecale (99%), în doze zilnice de 50—200 mg. Această excreție este legată de cantitatea totală de hemoglobină circulantă și se exprimă sub forma unei relații denumite indice hemolitic :

$$\frac{\text{media din 4 zile de urobilinogen fecal (grame)} \times 100}{\text{hemoglobină sanguină totală}}$$

O mică parte din pigment (1%) e resorbit de mucoasa intestinală și reintră în circulație prin vena portă. El urmează două căi posibile :

— traversează celula hepatică, trece prin canaliculele hepatice și apoi pătrunde cu bila în intestin (circulație entero-hepatoenterică) ;

— trece în circulația generală și filtrează prin rinichi, determinând culoarea galbenă a urinii (urobilinogen) ; excreția zilnică = 1—3 mg.

In ceeace privește soarta celorlalți produși de desintegrare a hemoglobinei, soarta lor e mai puțin bine cunoscută. Fierul rămâne în parte disolvat în plasmă, o altă parte e utilizată de celule pentru sinteza citocromului, alta o utilizează măduva pentru resinteza hemoglobinei din eritrocitele tinere, iar dacă mai rămâne în exces, acesta e pus în rezervă în splină și ficat. Fierul este așa dar păstrat cu strictețe de organism ; aceasta explică dece o deficiență a lui e greu de explicat ca efect al unei simple carențe alimentare. Globina trece în grupul proteinelor plasmatice circulante și este folosită la resinteza hemoglobinei. Fracțiunile lipoidice sunt în parte metabolizate, în parte reutilizate.

Așa dar, distrugerea globulară este un proces complex la care participă sistemul reticulo-histiocitar (splină, ficat) și intestinul. Aproximativ 2% din eritrocitele din circulație sunt distruse zilnic ; măduva le înlocuește liberând o cantitate egală de reticulocite. In acest mod se păstrează un remarcabil echilibru între forțele de distrucție și cele de construcție eritrocitară.

Aprecierea intensității procesului de distrucție globulară se face prin determinarea produselor de desintegrare a hemoglobinei. Evaluarea fierului este nesigură și se efectuează foarte dificil. Deaceea se urmăresc substanțele colorante ale nucleului hemoglobinic, în speță bilirubina și metabolitele sale. Se cercetează așa dar : bilirubina serică (4—8 mg $^0/_{00}$), bilirubina din bila C (40—80 mg $^0/_{00}$), stercobilina și urobilina. Prezența acestor pigmenți în cantități mai mari decât cele normale ne indică depășirea limitelor fiziologice ale hemolizei.

Fiziopatologia hemolizei

Modificările hematologice care se observă după o bruscă distrucție de sânge au fost studiate experimental pe animal. Injectarea de ser hemolitic la cobai produce un sindrom hemolitic acut sau cronic, în funcție de cantitatea injectată.

In forma acută, fulminantă, observăm : hemoglobinurie, anemie marcată cu sferocitoză și fără semne de regenerare medulară. Hemoglobinuria și scăderea considerabilă a eritrocitelor mărturisesc o eliberare de hemoglobină atât de rapidă și amplă, încât aceasta nu poate fi în aceeași măsură transformată în bilirubină și este excretată ca atare în urină. Hemoglobina este o substanță cu prag de eliminare ; ea este normal prezentă în plasmă în cantitate de 0,5 mg%. Dela această cifră și până

la 150 mg poate fi prezentă în plasmă fără a fi totuşi excretată de rinichi. Peste 150 mg %, ea trece în urină aşa încât hemoglobinuria indică totdeauna o distrucţie eritrocitară intravasculară brutală. Eritrocitele rămase în circulaţie după o asemenea criză hemolitică sunt cele mai rezistente. Examenul lor în frotiuri arată că ele sunt aproape toate mici, sferice, intens colorate şi fără zonă clară centrală; sunt denumite sferocite. Ele sunt foarte fragile şi proba hemolizei osmotice arată că au o rezistenţă foarte mică (7% NaCl). Apariţia simultană a sferocitozei şi a anemiei brutale arată că sferocitul este precursorul hemolizei complecte. El poate fi deci considerat ca un eritrocit lezat de un agent hemolitic şi intermediar între eritrocitul normal şi cel hemolizat. Cu cât e mai amplă sferocitoza, cu atât e mai acut procesul de hemoliză. In ce priveşte măduva, ea este şocată, neconstatându-se niciun semn de regenerare; uneori întâlnim chiar semne de inhibiţie medulară.

In forma cronică, în care eritrocitele sunt lacate în 10 zile, nu mai găsim nici hemoglobinemie, nici hemoglobinurie. Nu există semne clinice de şoc hemolitic. Din punct de vedere hematologic, anemia e normocromă, volumul eritrocitar e normal, dar diametrul lung e diminuat, iar cel scurt mărit, ceeace arată sferocitoză. Frotiurile arată o mare varietate a taliei eritrocitelor şi semne de intensă regenerare medulară (reticulocite). Aşa dar, hemoliza, dacă nu e prea intensă, acţionează ca un puternic stimulant asupra măduvei, fapt care se reflectă în periferie. Cele două feluri de eritrocite din circulaţie, sferocite şi reticulocite, traduc procese inverse: unul distructiv şi celălalt regenerativ. Variaţiile de talie ale eritrocitelor dau naştere la două populaţii distincte, care apar clar când construim o curbă Price-Jones, al cărei aspect e difazic. Măduva hematogenă e în stare de hiperactivitate, cu mari insule de eritropoieză intensă. Splina e mărită de volum, cu congestia pulpei roşii, care e plină de eritrocite, în majoritate sferocite. Eritrofagocitoza e marcată. Indiferent dacă splenomegalia precede hemoliz sau e cauzată de aceasta, în ambele cazuri splina acumulează eritrocitele lezate şi produsele lor de distrucţie şi le fagocitează. In fine, atâta vreme cât ficatul e suficient, in sânge găsim bilirubina mult crescută, iar urina e acolurică.

Mai rămân câteva cuvinte de spus despre mecanismul hemolizei. Distingem în această privinţă două categorii de factori care produc hemoliza in vivo:

— factori eficienţi: hemolizine şi aglutinine (vezi articolul „Grupele sanguine");

— factori adjuvanţi: eritrostaza splenică şi acţiunea factorilor fizici (frig, pH, etc.).

Factori adjuvanţi. Procesul hemolitic intravital e facilitat de o sumedenie de factori, ca pH-ul, ionul de potasiu, temperatura şi vitalitatea însăşi a eritrocitului, fiind cunoscut că rezistenţa scade pe măsură ce vârsta eritrocitului creşte.

In felul acesta este şi trebue privit astăzi complexul proces al hemolizei, lămurit pe baza datelor concrete furnizate de clinică şi corobo-rate de experimentări riguroase şi nicidecum acceptând aprioric că tot procesul e o chestiune de stofă eritrocitară ereditară şi de excitaţie al acelui sistem nuclear insuficient cunoscut şi cu omnipotenţialitate care e sistemul reticulo-histiocitar.

ROLUL CHIMIC

TRANSPORTUL DE OXIGEN ŞI DE BIOXID DE CARBON

Transportul oxigenului şi al bioxidului de carbon este funcţia de bază a sângelui. Suspendarea sau încetarea ei duce la întreruperea activităţii cerebrale şi ulterior în scurt timp la exitus. Transportorii acestor gaze sunt eritrocitele, organe special adaptate acestei funcţii.

Transportul de oxigen

Prin histochimia lor, eritrocitele corespund ca niciun alt grup de celule la funcţia de transport a oxigenului. Intr'adevăr, ele nu au nucleu, dar sunt pline cu hemoglobină, substanţă fixatoare de oxigen. Cantitatea de hemoglobină a unui eritrocit adult normal e de 32×10^{-12} g (saturaţie hemoglobinică), care are ca urmare faptul că eritrocitul e celula cu cea mai puţină apă din tot organismul (60%). Prin forma lor lenticulară, biconcavă, eritrocitele reprezintă cea mai mare suprafaţă posibilă pentru cel mai mic volum. Datorită diametrului lor de 7,2 μ ele străbat cu uşurinţă capilarele, care au diametrul de 10 μ. Pentru numărul normal de 5 000 000 eritrocite pe mm^3 am avea o massă totală de eritrocite circulante de 25 trilioane, ceeace reprezintă 3 000 m^2 de suprafaţă eritrocitară. In capilare circulă însă la un moment dat numai câte un trilion, reprezentând 120 m^2 de suprafaţă, fapt care se acordă perfect cu suprafaţa respiratorie a capilarelor pulmonare, care e de 100 m^2. In fine, ultima specializare a eritrocitului în vederea transportului de gaze constă în faptul că membrana lui are o permeabilitate selectivă pentru ioni, în sensul că e foarte permeabilă pentru anioni (Cl^-) şi foarte puţin permeabilă pentru cationi (K^+).

Hemoglobina este de fapt adevăratul fixator, purtător şi eliberator de oxigen. Ea se găseşte în sânge în cantitate de 16 g% la bărbaţi şi 14,5 g la femei, constituind o cantitate totală de 600—800 g. Gradul său de saturaţie în oxigen se poate cunoaşte microscopic după culoare (roşu-deschis oxihemoglobina şi roşu-albastru hemoglobina redusă), iar mai exact spectroscopic, după benzile caracteristice de absorbţie. Oxihemoglobina are două benzi de absorbţie în verde (576 şi 540 milimicroni), iar hemoglobina redusă o singură bandă, tot în verde (566 milimicroni). Tot pe această cale se pot deosebi şi alţi compuşi şi derivaţi ai hemoglobinei, asupra cărora nu e cazul să insistăm.

Fixarea oxigenului are loc după ecuaţia chimică : $Hb + O_2 = HbO_2$. Reacţia are o viteză extraordinar de mare, 1 moleculă de hemoglobină fixând 1 moleculă de O_2 în circa 2 miimi de secundă. Reacţia este reversibilă, depinzând ca lege fizică de presiunea oxigenului; se stabileşte o curbă, ale cărei valori sunt funcţii ale presiunii oxigenului. Totuşi, abaca de disociaţie a oxihemoglobinei din sânge nu ascultă perfect de legea fizică a tensiunii, căci nu se suprapune pe abaca de disociere a oxihemoglobinei pure; diferenţa celor două curbe este constituită de piciorul lor (zona presiunii joase), unde oxihemoglobina din sânge se disociază mult mai mult decât cea pură (*meionectică*), ca şi de vârful (zona presiunii înalte), unde oxihemoglobina din sânge fixează mai mult decât oxihemo-

globina pură (*pleionectică*). Explicația o furnizează prezența în sânge a bioxidului de carbon, care modifică disociația oxihemoglobinei într'un mod foarte avantajos pentru organism. Astfel, la presiunile joase ale oxigenului, așa cum se întâlnesc la nivelul țesuturilor, disociația oxihemoglobinei din sânge e totuși mare, întrucât există o acumulare de bioxid de carbon care face posibilă cedarea unei mari cantități de oxigen către țesuturi; dimpotrivă, la presiunile mari, așa cum e cazul la nivelul alveolelor pulmonare, gradul de saturație al hemoglobinei urcă mai sus grație faptului că bioxidul de carbon e foarte scăzut, ceeace face posibilă fixarea unei mai mari cantități de oxigen. In acest mod, grație bioxidului de carbon, care se comportă ca un regulator prețios al schimbului de gaze, organismul și-a adaptat curba de fixare și cedare a oxigenului la nevoile sale biologice. Acelaș mecanism stă și la baza adaptării curbei de saturație a oxigenului la nevoile organismului, la mare altitudine, când curba devine pleionectică. In fine, o altă modificare a curbei de fixare a oxigenului o dau turburările echilibrului acido-bazic al sângelui și creșterea temperaturii sale, în sensul că deplasarea spre acidoză, ca și ridicarea temperaturii, turtește curba (meionexă). Cu această ocazie e de observat că dintre modificările curbei de disociere a hemoglobinei, mai mare importanță au zonele de presiune mică (pentrucă interesează cedarea de oxigen țesuturilor) decât zonele de presiune mare (saturația maximă cu oxigen), care nu sunt prea interesate de aceste modificări, deoarece la 100 mm Hg sângele e complect saturat cu O_2 și creșterea presiunii nu mai joacă niciun rol. Capacitatea maximă de fixare a oxigenului depinde de cantitatea de hemoglobină conținută în eritrocite și de conținutul în fier. In condiții normale, sângele arterial e saturat 95% cu oxigen, dacă conținutul eritrocitelor în hemoglobină și al hemoglobinei în fier e normal. Valorile normale sunt: 1 g hemoglobină fixează 1,34 cm^3 O_2, iar 1 g fier hemoglobinic 400 cm O_2.

Volumetric, sângele fixează în condiții normale în timpul trecerii eritrocitelor prin capilarele pulmonare 18—20 volume O_2%, din care cedează țesuturilor o parte în cursul trecerii eritrocitelor prin capilarele acestora. Sângele venos este numai 70% saturat în O_2, iar gradul de utilizare a oxigenului este de 25%. Acest indice de utilizare depinde de viteza sângelui în capilare și are o mare importanță în reglarea circulației, căci o bună utilizare cruță munca circulației, iar una proastă o încarcă.

Inainte de a încheia acest capitol vom spune câteva cuvinte despre doi compuși patologici ai hemoglobinei, de mare importanță în clinică. E vorba de methemoglobină și carboxihemoglobină. Prima reprezintă o combinație a hemoglobinei cu oxigenul, într'o legătură atât de strânsă, încât oxigenul nu poate servi în fenomenele de respirație, căci nu mai e cedat la nivelul țesuturilor. Methemoglobina nu se disociază nici la presiunea oxigenului. Methemoglobina are o culoare roșie-brună, fiindcă conține mai puțin oxigen decât oxihemoglobină (numai jumătate). Metemoglobina ia naștere in vitro prin adăugare de fericianură de potasiu la oxihemoglobină, iar in vivo prin întrebuințare exagerată de antifebrină, fenacetină, sau în intoxicațiile cu clorat de potasiu sau nitriți. Spectroscopia sângelui decelează imediat această substanță, ea având o bandă de absorbție în roșu (630 mμ), care apare și la analiza spectrală a urinii.

Carboxihemoglobina este compusul hemoglobinei cu oxidul de carbon. Acesta are o afinitate pentru hemoglobină de 140 de ori mai mare decât oxigenul şi, îndată ce poate, îi ia locul. Astfel blocată, hemoglobina nu mai fixează oxigenul şi ca atare nu-şi mai îndeplineşte rolul de transportor al acestuia, fapt care duce la asfixie şi moarte. Carboxihemoglobina are o culoare roşie-albăstrie şi prezintă, la analiza spectrală, aceleaşi benzi de adsorbţie ca oxihemoglobina. Pentru diagnosticul diferenţial se adaugă sângelui o substanţă reducătoare (hidrosulfit de sodiu), care nu modifică spectrul carboxihemoglobinei, ci numai pe acela al oxihemoglobinei, făcând să apară spectrul hemoglobinei reduse.

Substratul fiziopatologic al intoxicaţiei cu oxid de carbon nu e numai o suprimare a transportului de oxigen, căci sunt cazuri de intoxicaţie uşoară în care nu toată hemoglobina se transformă în carboxihemoglobină, ci doar ceva mai puţin de 50%. Dar imediat curba de disociere a oxihemoglobinei devine accentuat pleionectică şi cedarea O_2 la nivelul ţesuturilor se face foarte greu. Iată deci că oxidul de carbon provoacă atât o turburare cantitativă, cât şi una calitativă a hemoglobinei.

In fine, cercetări moderne arată că oxidul de carbon mai produce şi o asfixie celulară prin blocarea fermentului respirator celular, care, după cum a arătat Warburg, e foarte apropiat chimic de hemoglobină. Acest fapt explică turburările persistente şi grave ale sistemului nervos central din intoxicaţia cronică cu oxid de carbon în cantităţi mici.

Transportul de bioxid de carbon

Transportul de bioxid de carbon nu e legat de eritrocite decât în mod indirect, ţinând însă tot de hemoglobină, deşi acest fapt pare paradoxal la prima vedere. Clasic se ştie că bioxidul de carbon e transportat în sânge sub două forme: bioxid liber disolvat în ser (fixare fizică)şi bicarbonat de sodiu tot în ser (fixare chimică). In ceeace priveşte prima formă, trebue să spunem dela început că se găsesc cantităţi foarte mici, cu totul insuficiente nevoilor de transport ale organismului, din cauză că, conform legilor lui Henry cu privire la disolvarea gazelor în lichide, serul nu poate disolva mai mult bioxid de carbon decât limita sa de saturaţie, care e foarte joasă.

In ceeace priveşte cea de a doua formă, acesta conţine în adevăr o foarte mare cantitate de bioxid de carbon, dar îl fixează sub o formă definitivă, în sensul că, ascultând de legile chimice, nicio soluţie de bicarbonat nu fixează bioxidul de carbon la tensiuni mari şi-l liberează la tensiuni joase. Aceasta e o lege fizică care se aplică numai la disolvarea de gaze în lichide, dar nu pentru reacţii chimice, care dau compuşi stabili. Deci nici această formă nu ar fi utilă nevoilor organismului. Urmează atunci că, pentru ca bicarbonatul să fie propriu funcţiei respiratorii, trebue să fixeze sau să elibereze bioxid de carbon în funcţie de tensiunea bioxidului de carbon din vecinătate. In baza acestui fapt, la presiunile mari de bioxid de carbon, sângele fixează cantităţi mari de bioxid de carbon ca bicarbonat, pe care-l cedează la tensiuni joase (plămân). Această variabilitate a conţinutului sângelui în bicarbonat, în funcţie de tensiunea bioxidului de carbon, este realizată numai graţie prezenţei hemoglobinei în eritrocite, printr'un mecanism foarte ingenios. „Hemoglobina

este un acid slab care concurează cu bioxidul de carbon pentru alcalii sângelui" (Heilmeyer).

De fapt, hemoglobina există sub forma a doi acizi : $HHbO_2$, care e un acid foarte puternic, mult mai tare decât CO_3H_2, și HHb acid slab, de 70 de ori mai slab decât $HHbO_2$, și mai slab și decât CO_3H_2.

In virtutea acestui fapt, ori de câte ori tensiunea bioxidului de carbon e scăzută (plămân), iar hemoglobina devine $HHbO_2$, aceasta e mai puternică decât bioxidul de carbon și-l deplasează din sarea sa (bicarbonatul de sodiu), fiind ulterior eliminat ca CO_2 și H_2O. Invers, la tensiuni mari de bioxid de carbon (țesuturi) și după reducerea $HHbO_2$ în HHb, bioxidul de carbon va fi mai puternic și va deplasa HHb din sarea sa alcalină (KHb).

Acest fenomen de continuă deplasare reciprocă nu are loc direct, deoarece hemoglobina, fiind închisă în eritrocit, nu va intra niciodată în contact cu bioxidul de carbon, ci prin intermediul migrației ionilor de Cl, care au o capacitate mare de a străbate membrana eritrocitului în ambele sensuri. După Van Slyke, reacțiile pot fi reprezentate astfel :

Plămân

Eritrocite	*Plasmă*
$O_2+HHb : HHbO_2$	
$HHbO_2+KCl : KHbO_2+HCl$	$HCl+CO_3HNa : NaCl+CO_2+H_2O$

membrană

Țesuturi

Plasmă	*Eritrocite*
$CO_2+H_2O : CO_3H_2$	$KHbO_2 : KHb-O_2$
$CO_3H_2+NaCl : CO_3HNa+HCl$	$HCl+KHb : HHb+ClK$

membrană

Deci, la tensiuni mari ale bioxidului de carbon (țesuturi), plasma e mai săracă în ioni clor decât la tensiuni mici (plămâni) ; eritrocitele se comportă invers, fapt controlat și găsit exact prin dozări de Cl globular și plasmatic, efectuate în sângele arterial față de cel venos.

Așa dar, transportul bioxidului de carbon e dirijat tot de hemoglobină, care capătă astfel o dublă funcție : nu numai în fixarea oxigenului la nivelul plămânilor și transportul lui la țesuturi, dar și în transportul bioxidului de carbon dela țesuturi și eliminarea lui la nivelul plămânilor.

ECHILIBRUL ACIDO - BAZIC

Pe lângă rolul extrem de important pe care l-am văzut, eritrocitul, grație hemoglobinei pe care o conține, are și un rol de primă importanță în menținerea echilibrului acido-bazic al sângelui.

Concentrația în H-ioni a sângelui are o importanță foarte mare în desfășurarea fenomenelor vitale și deaceea e menținută riguros constantă de către organism. La omul sănătos ea e exprimată prin pH-ul de 7,35.

Bioxidul de carbon produs în organism prin funcția țesuturilor nu e numai un catabolit care trebue eliminat, dar el are o importanță capitală în reglarea reacției sângelui. Concentrația în H-ioni a sângelui e strict legată de raportul dintre bioxidul de carbon liber disolvat în plasmă

şi conţinutul în bicarbonat de sodiu al plasmei. Acest raport e reprezentat după Henderson astfel :

$$C_H = K \frac{CO_2}{CO_3HNa}$$

Ori de câte ori creşte tensiunea de CO_2, atunci partea fizic disolvată creşte, şi ca atare, mărindu-se numărătorul raportului, înseamnă că acesta devine mai mare, deci concentraţia în H-ioni e crescută, iar reacţia sângelui e deviată înspre zona acidă. Fenomenul se produce în sens invers atunci când scade cantitatea de bioxid de carbon a sângelui, reacţia lui deplasându-se în zona de alcalinitate. Aşa s'ar petrece lucrurile dacă n'ar interveni eritrocitul cu sistemele sale tampon, care corectează aceste tendinţe de dereglare a izoionici sângelui.

Sistemele tampon ale eritrocitului sunt două, şi anume, în ordinea importanţei :

$$\frac{HHb}{KHb}$$

adică hemoglobină faţă de hemoglobinatul de potasiu, sarea ei alcalină, alcătuind sistemul tampon al hemoglobinei şi

$$\frac{PO_4H_2K}{PO_4HK_2}$$

adică fosfatul biacid de potasiu faţă de fosfatul monocid de potasiu, alcătuind sistemul tampon al fosfaţilor.

Dintre aceste două sisteme, acela al hemoglobinei este cel mai important, cel al fosfaţilor având un rol secundar, adjuvant.

In ultimă analiză, rolul acestor sisteme tampon este menţinerea constantă a raportului dintre bioxidul de carbon liber şi bicarbonatul de sodiu din plasmă, de aşa natură încât să satisfacă în orice moment ecuaţia lui Henderson în raport de 3/60. Cu alte cuvinte, orice creşter sau scădere a numărătorului fracţiei trebue să fie urmată fidel de numitor, în proporţia de 1/20, pentruca valoarea C_h să rămână constantă.

Iată cum se produce aceasta :

Orice aflux de bioxid de carbon sau alt acid peste limitele obişnuite este în primul rând barat de plasmă, care are şi ea sisteme tampon foarte puternice pe bază de săruri de sodiu. In genere, ele sunt suficiente pentru a jugula orice tendinţă de dereglare a echilibrului acido-bazic. Dacă însă acest desechilibru e mai mare, atunci intervin eritrocitele cu sistemul lor tampon, astfel :

In plasmă $CO_3H_2 + NaCl \longrightarrow CO_3HNa + HCl$. Deci acidul intră în reacţie cu clorura de sodiu şi dă bicarbonat şi acid clorhidric. In felul acesta, bioxidul de carbon disolvat e neutralizat şi tamponat ca bicarbonat. Acidul clorhidric liber e însă un acid tare, care ar coborî imediat pH-ul dacă ar rămânea astfel în sânge. Insă el este ionizat ca $H^+ - Cl^-$ şi migrează pătrunzând în eritrocit, care are o permeabilitate selectivă în special pentru Cl^- (fenomenul de migraţie a clorului, descris de Hamburger) şi intră în reacţie cu sistemele tampon ; de aci au loc următoarele reacţii :

$$HCl + PO_4K_2H \longrightarrow PO_4KH_2 + KCl$$
$$HCl + KHb \longrightarrow HHb + KCl$$

Urmarea este că HCl, acid tare, dă naştere la acizi care sunt şi foarte

slabi şi rămân şi în eritrocite, neavând aşa dar nicio influenţă asupra concentraţiei H-ionilor.

Deci, la nivelul ţesuturilor, afluxul masiv de bioxid de carbon neutralizat are ca efect sărăcirea plasmei în NaCl şi îmbogăţirea în bicarbonat de sodiu, iar în eritrocite sărăcirea lor în hemoglobinat şi fosfat de potasiu şi îmbogăţirea în KCl. Ajuns la nivelul plămânilor, acest sânge astfel încărcat îşi transformă prin fixarea de O_2 HHb în $HHbO_2$, care, devenit acid puternic, atacă KCl şi scoate Cl din combinaţia cu alcalul, dând $KHbO_2$ şi HCl. Acesta din urmă trece în plasmă, reacţionează cu bicarbonatul, dând NaCl şi CO_3H_2, care sub influenţa anhidrazei carbonice e descompus în CO_2 şi H_2O şi eliminat. In felul acesta se reduc la normal atât componentele plasmei, cât şi ale eritrocitelor, şi sângele e gata să suporte şi să tamponeze orice altă agresiune acidă.

Am spus mai înainte că prima barieră în calea acidificării o formează plasma şi apoi eritrocitele. Dacă însă prin aceste două mecanisme nu se poate ţine totuşi în frâu desechilibrul, atunci eritrocitul mai are o posibilitate de tamponare, şi anume:

bioxidul de carbon în exces pătrunde prin membrana eritrocitelor şi intră direct în reacţie cu sistemele tampon; astfel:

$$CO_3H_2 + PO_4K_2H \longrightarrow PO_4KH_2 + CO_3HK$$
$$CO_3H_2 + KHb \longrightarrow HHb + CO_3HK$$

Rezultă aceeaşi acizi slabi întâlniţi mai înainte şi fără efect nociv, şi bicarbonat de potasiu (după cum se vede, sistemele tampon ale eritocitelor sunt axate pe potasiu, spre deosebire de ale plasmei, care au centrul pe sodiu).

Ajuns la plămân, sângele îşi oxigenează HHb în $HHbO_2$. Acest acid tare atacă CO_3HK şi-i ia K, dând $KHbO_2$. Bioxidul de carbon rezultat trece prin membrana eritrocitului, e descompus de anhidraza carbonică în CO_2 şi H_2O şi eliminat. In felul acesta echilibrul e restabilit.

Astfel, hemoglobina şi sistemul său tampon reprezintă un preţios factor în lupta pentru menţinerea constantă a pH-ului sanguin, combătând tendinţele la acidoză.

In ce priveşte alcaloza, sistemele tampon ale sângelui nu sunt interesate, echilibrul făcându-se prin eliminarea alcalinelor în exces de către rinichi.

Cum dintre cele două tendinţe acidoza e cu mult mai frecventă şi mai gravă, reiese net importanţa sistemelor tampon ale eritrocitului în lupta organismului pentru combaterea ei.

FENOMENE CATALITICE

Pe lângă proprietăţile pe care le-am văzut până aici, eritrocitul mai are, tot graţie conţinutului său în hemoglobină, şi o serie de proprietăţi catalitice, cu rol fiziologic apreciabil.

Acţiunea peroxidazică prezintă un interes special, deoarece serveşte ca mijloc de laborator pentru decelarea hemoglobinei. Se pune o picătură de H_2O_2 în prezenţa tincturii de gaiac şi nu se întâmplă nimic. Indată ce se adaugă o picătură de sânge se capătă o culoare albastră, rezultată din oxidarea tincturii. Mecanismul a fost următorul: hemoglobina a desprins o moleculă de oxigen din apa oxigenată şi a trecut-o tincturii de gaiac. Deci, hemoglobina a făcut oficiul de peroxidază. Există

şi o reacţie mai sensibilă cu benzidină, care în prezenţa apei oxigenate şi a sângelui ia o culoare albastră-verde prin oxidare. Această reacţie serveşte în hematologie pentru punerea în evidenţă pe frotiurile nefixate de sânge a incluzilor peroxidazice din citoplasma elementelor mieloice, ceeace face diagnosticul diferenţial cu cele din sistemul limfoid.

Acţiunea catalazică. Hemoglobina prezintă deasemenea, într'o măsură mai mică, proprietăţi de catalază, fapt descoperit în cercetările recente. Faptul acesta a fost întâi contestat aşa cum fusese enunţat în formă iniţială; azi se admite în mod unanim că nu există identitate între catalaza sanguină şi hemoglobină, dar că prima este un ferment special al eritrocitelor, cu o structură heminică şi probabil derivată din hemoglobină.

De altfel, oxidazele, peroxidazele şi catalazele din toate celulele regnului animal şi vegetal conţin toate, după ultimele cercetări, un nucleu heminic, aşa încât putem spune că toate funcţiile importante ale vieţii celulare sunt îndeplinite prin fermenţi de tipul hemoglobinei.

ERITROCITUL TRANSPORTOR DE SUBSTANŢE CHIMICE ŞI VIRUSURI

Eritrocitul mai posedă din punct de vedere chimic încă o activitate, descoperită foarte recent. El este transportorul şi conţinătorul unor substanţe vegetative cu rol foarte important în activitatea organismului. Acestea sunt histamina şi adrenalina. Cercetări minuţioase cu tehnici complicate au arătat în timpul din urmă că eritrocitele conţin o apreciabilă cantitate de histamină, puţin sub jumătate din totalitatea histaminei sângelui. Cât priveşte modul cum e fixată substanţa, acesta este insuficient cunoscut, dar este sigur intraeritrocitar, căci nu se evidenţiază decât după lizarea eritrocitului.

Deasemenea s'a mai descoperit recent că histamina poate străbate membrana eritrocitară cu mare uşurinţă în ambele sensuri. Eritrocite puse în soluţie concentrată de histamină, dozate după un timp, arată o mare absorbţie din această substanţă faţă de martorul lor, iar soluţia sărăceşte în aceeaşi proporţie. Invers, în alte soluţii hipotonice, eritrocitele se ratatinează şi pierd odată cu apa şi o cantitate de histamină, care trece în solvent. Cercetările în acest domeniu sunt foarte laborioase şi nu avem încă date mai ample şi mai precise asupra acestui subiect.

In ce priveşte adrenalina, se pare că această substanţă e numai vehiculată de eritrocite, nu intră în interiorul lor, ci se adsoarbe pe suprafaţă, putând fi eliberată în orice moment. Această ipoteză e rezultatul experienţelor de eluţie, prin care adrenalina e spălată de pe suprafaţa eritrocitelor, acestea rămânând intacte. Şi în acest domeniu cercetările sunt la început şi nu ştim încă la ce concluzii se va ajunge în viitor.

ERITROCITUL ŞI VIRUSURILE

In domeniul imunobiologic, eritrocitul pare să exercite şi funcţia de transportor al unor virusuri. Astfel, cercetări recente arată că nu se poate vorbi de o septicemie cu un virus, aşa cum se înţelegea acest termen aplicat la microbii obişnuiţi, deoarece virusurile nu sunt libere

Scanned with OKEN Scanner

în sânge, ca într'o emulsie, ci sunt vehiculate de eritrocite, pe suprafața cărora se adsorb. Ajunse în organele pentru care au predilecție, ele se elucează, dând loc leziunilor care le caracterizează. Nu se cunoaște până azi mecanismul intim al fenomenului adsorbției și eluării virusurilor, dar încercări farmacodinamice și bacteriologice cu substanțe care modifică tensiunea superficială a membranei au arătat că eritrocitele astfel tratate își scad considerabil capacitatea de a fixa virusurile.

Bibliografie

ESKENASY AL. — Anemiile, Ed. de Stat pt. Literatura Științifică, 1952.
HEILMEYER L. — BEGEMANN H. — Blutkrankheiten, 1951.
IANOVSCHI D. S. — Indreptar de hematologie clinică Medghiz, 1951.
PONDER J. — Sem. Hôp. Paris, 1951.

Scanned with OKEN Scanner

CERCETĂRI FIZICO-CHIMICE ASUPRA MEMBRANEI ERITROCITULUI*

prof. dr. A. TEITEL şi dr. N. MĂRCUŞ

Unii hematologi consideră eritrocitul ca o picătură de sol concentrat de hemoglobină, cuprinsă într'o membrană elastică, alţii ca o structură buretoasă a unei strome imbibate cu hemoglobină. Această veche controversă asupra structurii eritrocitelor a căpătat în ultimul timp, prin lucrările şcolii sovietice, mai ales ale lui D. L. Rubinstein şi R. A. Rudberg, o serie de noi documente experimentale în sprijinul celei de a doua ipoteze.

Autorii sovietici menţionaţi au arătat că ipoteza picăturii de sol de hemoglobină implică un caracter de „tot sau nimic" pentru desfăşurarea procesului hemolitic provocat prin soluţii hipotonice. Cercetările lor experimentale au arătat însă că aceste soluţii nu provoacă liberarea decât a cel mult 70% din hemoglobina eritrocitelor lizate. Restul de pigment respirator rămâne legat de complexul lipo-protidic al stromei, de ceeace autorii numesc „hemostromatina". Rezultatele lor pledează deci pentru ipoteza existenţei unei strome endoglobulare.

Este drept că aceste concluzii ale autorilor sovietici sunt în contradicţie cu rezultatele experimentale obţinute încă în 1926 şi 1928 de către Olga B. Lepeşinscaia, care, cercetând comportarea fizicochimică a eritrocitelor de broască, dovedeşte existenţa unei membrane eritrocitare izolabile. Pe baza acestor cercetări, O. B. Lepeşinscaia ajunge la concluzia că eritrocitul este un element vezicular cu o membrană celulară organizată şi cu un conţinut fluid. Membrana eritrocitară diferenţiată ar avea o structură protidică, şi anume, ar fi de natură fibrinoasă. Această afirmaţie se sprijină pe comportarea fizico-chimică a membranei faţă de agenţii chimici precipitanţi ai protidelor şi faţă de o serie de coloranţi specifici. O. Lepeşinscaia nu admite o structură lipidică a membranelor eritrocitare.

Cercetările noastre asupra comportării fizico-chimice a eritrocitelor, făcute la microscopul polarizant, ne au permis să constatăm câteva fapte noi care pot contribui la precizarea unor puncte importante din această problemă a structurii eritrocitelor. Ca material de studiu am folosit sânge uman recoltat pe citrat de sodiu 3,8% şi frotiuri de sânge făcute pe lame după tehnica hematologică curentă.

Pe o lamă de microscop depunem o picătură foarte mică (de 1,5 — — 2 mm în diametru) de sânge citratat şi alături o picătură de 6—8 ori mai mare dintr'o soluţie de ponceau de xilidină 1% în apă distilată.

Amestecăm cele două picături cu vârful unui ac, acoperim cu o lamelă şi examinăm la microscop în lumină naturală şi apoi între nicoli încrucişaţi.

---

* Bucureşti, 1952.

Scanned with OKEN Scanner

Sub acțiunea dublă a colorantului și a hipotoniei mediului, toate eritrocitele suferă o transformare morfologică caracteristică. Ele devin sferice, cu un diametru care variază între 5 și 5,6 μ și prezintă o colorație slabă, roșie-portocalie.

In lumina polarizată, aceste eritrocite nu prezintă niciun fel de fenomene de birefringență. Alături de lamelă și în contact cu marginea ei, adăugăm o picătură mică dintr'o soluție diluată de acid acetic 1% sau de acid clorhidric 0,5%. Acidul pătrunde prin capilaritate sub lamelă și difuzează în soluția de colorant.

Sub acțiunea acidului, eritrocitele prezintă o serie de transformări care se desfășoară destul de repede, dar care pot fi totuși urmărite în succesiunea lor. In zona de contact a soluției acide cu suspensia, cele mai multe eritrocite pălesc destul de brusc și apoi se umflă progresiv, în timp ce membrana lor devine perfect sferică.

In același timp ea devine întâi slab, apoi din ce în ce puternic birefringentă. Această birefringență este remarcabilă mai ales dacă considerăm grosimea extrem de redusă a acestor membrane.

Cele mai multe membrane formează sfere cu un diametru de 7,5 — — 7,8 μ; câteva sunt mai mici, măsurând 5,4 — 5,8 μ, pe când altele sunt mai mari și ajung până la 11 și chiar 14 μ în diametru. Calculând creșterile de volum corespunzătoare, găsim că sferele cele mici reprezintă volumul normal al eritrocitelor, cele mijlocii corespund unei creșteri de volum de 140 — 170%, pe când cele mari reprezintă o creștere de 720 — — 1400% față de volumul inițial. In același timp în care membranele eritrocitelor se umflă și devin birefringente, ele se colorează destul de intens în roșu.

Unele eritrocite prezintă o evoluție diferită. In interiorul lor hemoglobina se condensează într'o zonă limitată și se colorează intens în roșu. Membrana acestora se desprinde în cea mai mare parte de massa de hemoglobină condensată, se colorează în roșu și devine sferică și birefringentă.

In alte eritrocite, hemoglobina este expulzată și se coagulează la periferia eritrocitului, de care rămâne alipită, ca un apendice intens colorat, în timp ce membrana eliberată de hemoglobină devine sferică și birefringentă, ca în celelalte cazuri. Pe eritrocite păstrate câteva zile la temperatura de 10 — 14° se observă o evoluție particulară a expulziei hemoglobinei endoglobulare. Această expulzie se face într'un punct strict limitat al eritrocitului, în mod brusc, și în acel punct se formează un tub cilindric șerpuit, de tip mielinic, de 1,2 — 1,5 μ în diametru, terminat de cele mai multe ori printr'o sferă cu un diametru aproximativ dublu. Tubul și sfera prezintă o birefringență slabă, de același semn cu cea a membranelor. Interiorul tubului conține hemoglobina expulzată din eritrocite și gelificată.

Din cauza caracterului exploziv cu care este aruncată din interior soluția de hemoglobină, corpul eritrocitului corespunzător prezintă o mișcare de „recul", este aruncat brusc în sensul opus al ieșirii tubului mielinic cu conținutul său, și lovește și deplasează violent toate eritrocitele cu care vine în contact.

Tuburile mielinice odată formate nu prezintă nicio mobilitate. Ele par rigide, cu un conținut gelificat sau coagulat.

In fine, alte eritrocite își păstrează conținutul hemoglobinic, care apare homogen sau granular, mai intens sau mai slab colorat după cum

eritrocitul corespunzător s'a umflat mai mult sau mai puţin. Membrana acestor eritrocite este, în general, mai slab birefringentă decât în celelalte cazuri.

Membranele cele mai puternic birefringente sunt cele mai mari şi cele lipsite complect de hemoglobină. Deasemenea, intensitatea birefrigenţei este proporţională cu intensitatea coloraţiei membranei respective. Apariţia fenomenului de birefringenţă este legată de prezenţa colorantului, căci aceleaşi operaţii repetate fără colorant nu dau naştere nici la membrane sferice vizibile la microscop, nici la fenomene de birefringenţă din partea „stromei" globulare.

Cu ajutorul lamei de gips R I se poate dovedi că indicele mare de refracţie optică al membranelor eritrocitare sferice, indicele „*ng*", este tangent la suprafaţa sferelor. Rotind lama de gips se poate urmări cum crucea de birefringenţă a sferelor, foarte netă la periferia lor şi progresiv mai puţin pronunţată spre centru, se transformă în cele două hiperbole mobile, caracteristice pentru formaţiunile birefringente de tipul sferocristalelor. In cazul membranelor eritrocitare, aceste aspecte de sferocristale sunt de tipul zis negativ, adică au indicele mare de refracţie „*ng*", tangent la sferă.

Când două sfere eritrocitare sunt tangente şi se turtesc reciproc, partea comună, reprezentată de cele două membrane alipite şi devenite plane, este mai puternic birefringentă decât partea periferică a sferelor. Semnul ei de birefringenţă este pozitiv în direcţia alungirii ei.

Membranele sferice birefringente se pot deforma sub acţiunea unor forţe mecanice. De exemplu, sub acţiunea unei soluţii hipertonice de NaCl, ca şi prin simpla disecţie, membranele se zbârcesc şi prezintă cute multiple, fără să-şi modifice birefringenţa iniţială.

Desprinderea membranelor de pe conţinutul eritrocitelor şi evidenţierea lor în lumină polarizată se mai pot observa şi în alte condiţii experimentale decât cele ale acţiunii coloranţilor, descrisă mai sus.

Astfel, dacă facem să pătrundă sub lamela care acoperă o suspensie de eritrocite o picătură de soluţie apoasă de fenol 4% şi examinăm preparatul la microscopul polarizant între nicoli încrucişaţi, la zona de contact dintre suspensie şi soluţia de fenol se observă foarte curând transformarea eritrocitelor în sfere birefringente.

Aceste sfere de dimensiuni variate sunt cu totul asemănătoare celor care iau naştere sub acţiunea soluţiei de colorant acidulată. Soluţii mai concentrate de fenol provoacă o confluenţă a eritrocitelor şi transformarea lor în picături de hemoglobină gelificate, picături care prezintă frecvente vacuole şi care au aspectul tipic de coacervate. Vom reveni într'o comunicare ulterioară asupra acestei acţiuni particulare a fenolului asupra eritrocitelor.

Dacă în 20 volume dintr'o soluţie de fenol 2,8% în apă distilată introducem un volum de suspensie de eritrocite spălate cu soluţie salină fiziologică şi agităm cu putere, toate eritrocitele îşi pierd hemoglobina, iar membranele lor devin sferice şi birefringente, prezentând, ca în celelalte cazuri descrise mai sus, toată gama de variaţii de diametru.

Din cele prezentate până acum reiese că, în condiţiile experimentale descrise, poate fi pusă în evidenţă membrana eritrocitelor, că această membrană se poate izola morfologic şi că ea apare expansibilă, colorabilă şi birefringentă sub acţiunea mixtă a soluţiei hipotonice de colorant

și a unei soluții slabe dintr'un acid organic sau mineral, sau sub acțiunea unei soluții de fenol; cu toate că membranele se golesc de hemoglobină, fie printr'o difuziune care se produce aparent prin toată suprafața lor sau printr'o expulsie care se produce într'o zonă localizată, ele par că își refac continuitatea și apar perfect sferice.

Este evident că această izolare a membranei eritrocitare reprezintă un artefact, dar acest artefact trădează, credem noi, existența la suprafața eritrocitului a unor structuri diferențiate articulare. Pentru a preciza aceste structuri am căutat să lămurim în primul rând dacă aspectele pe care le-am observat și descris nu se datoresc unor proprietăți speciale ale substanțelor folosite.

Pentru aceasta am cercetat acțiunea altor coloranți și am încercat o serie de 37 coloranți diferiți, acizi sau bazici. Nu am observat fenomenul de birefringență, cu intensitatea descrisă mai sus, decât cu alți doi coloranți: fuxina bazică și fuxina acidă în soluții apoase de 1%. Acești doi coloranți diferă totuși de ponceauul de xilidină prin aceea că provoacă desprinderea și umflarea membranelor fără intervenția soluției acide. Este probabil că cel puțin pentru fuxina acidă, din cauza grupărilor sulfonice din molecula colorantului, soluția lui apoasă are un pH apropiat de cel al soluției slab acide folosite în experiențele cu ponceau.

Din ceilalți coloranți încercați am obținut birefringențe slabe cu crizoidină, azofloxină, albastru policrom și benzopurpurină, foarte slabe cu Kernechtschwartz, albastru Lyon, Kernechtrot și albastru de Berlin și abia perceptibile cu alți șase coloranți între care se găsesc: Congorubina, verdele de iod, albastrul de crezil și violetul dalia.

Subliniem că atât fuxina acidă, cât și ponceauul de xilidină sunt coloranți histologici cu o selectivitate particulară pentru eritrocite, iar fuxina bazică este colorantul clasic al bacilului Koch, bacil care are la suprafața sa un înveliș lipidic foarte desvoltat. Toți coloranții enumerați mai sus prezintă într'un grad mai intens sau mai slab fenomenul de orientare mecanică. Birefringența membranei eritrocitare se datorește fără îndoială adsorbției orientate a colorantului pe structurile în pături concentrice ale învelișului eritrocitului. Ea pune în evidență aceste structuri, care fuseseră postulate de Jung pe baza cercetărilor făcute asupra compoziției chimice a componenților acestor membrane. Dacă înainte de a adăuga colorantul provocăm hemoliza eritrocitelor prin saponină, ele se distrug și nu se mai pot constata separarea și birefringența membranelor. Dacă însă se adaugă saponină peste membranele umflate și colorate, ea nu mai are niciun efect litic.

Modificarea comportării membranelor față de saponină, înainte și după colorare, se datorește acțiunii precipitante, fixatoare, a colorantului asupra proteinelor din structura învelișului eritrocitar.

Această acțiune precipitantă este dovedită atât prin acțiunea coagulantă a colorantului asupra hemoglobinei, ca în experiențele de mai sus, cât și prin acțiunea de fixare histologică pe care o au soluțiile de colorant asupra frotiurilor de sânge.

Această acțiune fixatoare poate fi pusă în evidență foarte simplu. Pe un frotiu de sânge nefixat răsturnăm o lamelă pe care am pus o picătură dintr'o soluție de fuxină acidă sau bazică 1%. Lăsăm în contact 3—4 minute, apoi cufundăm lama într'un pahar cu apă și o agităm de câteva ori. Lamela se desprinde. Sub acțiunea apei, frotiul de sânge

se hemolizează și se spală, afară de partea care fusese acoperită de lamelă, parte care rămâne colorată în roșu-palid. La microscop, în această zonă se văd eritrocitele slab colorate, înconjurate cu o aureolă de hemoglobină ieșită din eritrocite, de aspect granular, precipitată și colorată în roșu.

Dacă frotiurile de sânge au fost păstrate mai multe zile la temperatura camerei și uscarea este perfectă, ceeace echivalează cu o fixare histologică parțială, colorantul complectează fixarea și eritrocitele se colorează în roșu-intens fără să mai prezinte o difuzare a hemoglobinei în afara lor.

Rămâne de explicat, în cazul ponceauului de xilidină, dece fenomenul apare abia după acidularea soluției de colorant. Dacă provocăm hemoliza cu apă acidulată și colorăm după aceea cu ponceau sau fuxină, membranele globulare se colorează și birefringența lor apare în mod net. Dacă hemoliza se face numai cu apă distilată și coloraţia cu ponceau neacidulat, birefringența nu mai apare. Ipoteza pe care o propunem este următoarea : în eritrocitul normal, ca și în cel lizat cu apă distilată, membrana lipidică s'ar afla într'o combinație chimică destul de strânsă cu hemoglobina din interior, formând cenapse lipo-protidice de tipul celor dovedite de Rubinstein și Rudberg între hemoglobină și stromatină.

In complexul acestor cenapse, afinitățile tinctoriale ale lipidelor ar fi mascate sau blocate de moleculele protidice. Ruperea legăturilor lipo-protidice sub acțiunea ionilor de H^+ ar elibera valențele responsabile de aceste legături și ar permite adsorbția colorantului și acțiunea de fixare histologică a formațiunilor protidice, transformând membrana izotropă în membrană birefringentă cu aspectul descris mai sus. Bine înțeles că modificările de pH ale soluției de ponceau de xilidină, modificând gradul său de disociație electrolitică, modifică afinitatea colorantului pentru substratul lui, dar ele modifică în acelaș timp și cel de al doilea element al procesului de colorare, adică afinitatea substratului pentru colorantul respectiv.

Coloraţia și birefringența membranelor eritrocitare pot fi obținute și pe frotiurile uscate, cu diferența că în acest caz lipsește umflarea membranelor. Liza și spălarea hemoglobinei pe frotiuri se pot obține cu soluții de ponceau acidulat sau de fuxină. Montând un astfel de frotiu lizat sub lamelă, într'o picătură din colorantul respectiv, membranele apar destul de slab colorate, dar prezintă o birefringență evidentă.

Acest fapt dovedește că structura caracteristică în straturi suprapuse a membranei eritrocitare preexistă umflării ei, obținute pe eritrocite proaspete în condițiile experimentale descrise. Această structură nu este deci un artefact provocat de forțele mecanice care sunt puse în joc în timpul acestei umflări. Pe frotiuri, ca și pe eritrocitele proaspete, coloraţia și birefringența membranelor nu se observă decât după îndepărtarea sau precipitarea hemoglobinei endoeritrocitare, adică după desfacerea cenapselor care unesc lipidele din membrană de moleculele protidice ale pigmentului respirator.

Problema cea mai interesantă care se leagă de fenomenele descrise mai sus este cea a expansiunii membranelor eritrocitare, a creșterii, până la o anumită limită, a diametrelor formațiunilor sferice în care se transformă aceste membrane în urma intervenției noastre. Această expansiune concentrică a membranelor este, fără îndoială, rezultatul acțiunii unor forțe centrifuge care trebue identificate și precizate.

Dela început trebue să eliminăm intervenţia unor forţe de presiune osmotică care ar putea eventual explica creşterea diametrului lor. Intr'adevăr, aceste membrane ar putea fi concepute ca osmometre sferice, semipermeabile, care şi-ar mări volumul şi s'ar umfla prin endosmoză, Dar această presupunere nu poate fi admisă, deoarece membranele eritrocitare au permis la un moment dat ieşirea conţinutului lor hemoglobinic.

Dacă luăm în considerare dimensiunile moleculare ale acestei cromoproteide, care are o greutate moleculară de cca 76 000, nu putem să ne închipuim că membranele care le lasă să treacă sunt, sau devin după aceea, membrane semipermeabile. In unele din formele de expulzare a conţinutului eritrocitar am văzut că trebue să admitem chiar soluţii de continuitate, cel puţin momentane, ale acestor membrane. In aceste condiţii este greu să admitem că în interiorul lor ar putea să fie reţinute molecule mici, în concentraţie suficientă pentru a provoca o endosmoză responsabilă de expansiunea lor.

E drept că ieşirea bruscă, explozivă chiar, a hemoglobinei endoglobulare indică, cel puţin în acel moment, existenţa unei presiuni intraglobulare mult crescute. Expansiunea membranei se produce însă într'un stadiu ulterior, după expulzarea totală sau parţială a conţinutului de pigment respirator. Ea nu poate fi pusă deci în legătură cu presiunea intracelulară şi explicaţia ei trebue căutată în altă parte.

Credem că ea poate fi găsită în caracterul mielinic al membranelor izolate, caracter datorit structurii lor predominant fosfolipidic polar. Intr'adevăr, sferele mielinice tipice prezintă în mediul apos o mişcare caracteristică de expansiune. Aceasta rezultă din echilibrul dinamic al forţelor fizico-chimice care apar ca urmare a evoluţiei, în acest mediu, a celor două tendinţe opuse ale moleculelor lipidice polare, tendinţa de cristalizare şi aceea de dispersare. Tendinţa de cristalizare este datorită părţii hidrofobe a moleculelor, respinsă de apă şi deci silită să se aglomereze, pe când tendinţa de dispersare este datorită atracţiei care se exercită între apă şi polul hidrofil al aceloraşi molecule şi duce la desfăşurarea cât mai largă a suprafeţei de contact a massei lipidice cu mediul hidric (Nageotte, Teitel).

O dovadă peremptorie a realităţii structurii de tip mielinic a membranei, desprinse de pe conţinutul ei de hemoglobină, o constitue tuburile mielinice care se formează în eritrocitele alterate prin învechire. Aspectele acestor formaţiuni cilindrice este atât de caracteristic, încât el impune ipoteza structurii mielinice a membranei eritrocitare izolate.

Trebue să discutăm caracterele speciale ale birefingenţei prezentate de membranele eritrocitelor. La examenul în lumină paralelă, ortoscopic, eritrocitele birefringente apar sub formă inelară. Nu distingem la microscop decât inele luminoase întrerupte de patru puncte întunecate, situate la extremităţile a două diametre perpendiculare unul pe altul. Restul membranei rămâne obscur şi invizibil.

Presupunem, cum este şi logic, că întreaga membrană prezintă o structură inframicroscopică capabilă să influenţeze în mod caracteristic planul de vibraţie al luminii polarizate. Această presupunere este confirmată de examinarea membranelor sferice în timpul rostogolirii lor sub acţiunea curenţilor de lichid provocaţi în preparat. In acest caz, sferele se învârtesc în jurul unui ax orizontal oarecare şi prezintă tot timpul aspectul de inel birefringent caracteristic, inel care corespunde

Scanned with OKEN Scanner

mereu altor porţiuni ale membranei. Acest inel mărgineşte imaginea membranei şi îşi datoreşte birefringenţa aşezării elementelor sale structurale în poziţia lor de acţiune maximală asupra luminii polarizate. Intr'adevăr, după cum arată schiţa din fig. 1, în care am reprezentat proiecţia unei sfere în planul razelor de lumină polarizată care a străbătut dela polul sud spre polul nord, elementele situate la ecuator prezintă orientarea cea mai favorabilă şi cea mai mare grosime de strat interpus

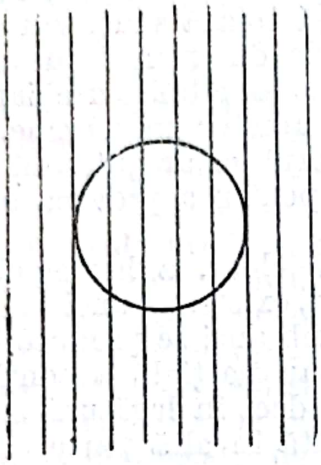


Fig. 1. (vezi textul).

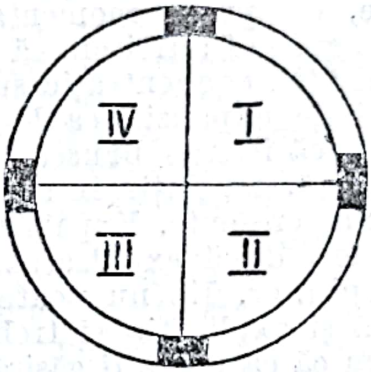


Fig. 2. (vezi textul).

în calea razelor. Cum am arătat mai sus, birefringenţa inelelor este de semn negativ, adică elipsoidul indicilor de refracţie este situat cu axa cea mai mare tangentă la suprafaţa sferei, care este astfel de tip sferocristal negativ (fig. 2).

Intr'adevăr, după interpunerea între polaroizii încrucişaţi a plăcii de gips R I cu indicele *ng* la 3°, în sens direct faţă de direcţia sagitală, culorile de interferenţă ale inelului apar : galbene în sectoarele I şi III, adică între 12—3 şi 6—9 şi albastre în sectoarele II şi IV, adică între 3—6 şi 9—12.

Aceasta înseamnă că densitatea materiei este mai mare în direcţia tangentelor sferei decât în direcţia razelor ei, cu alte cuvinte, că structura membranei este de tipul unei pâsle dispusă în pături concentrice şi nu a unei perii cu firele radiale. Constatarea aceasta creează o dificultate în interpretarea faptelor experimentale prin ipoteza formulată mai sus, adică a cenapselor lipo-protidice. Această ipoteză presupune că moleculele lipidice din membrană sunt dispuse perpendicular pe suprafaţa ei şi, în consecinţă, semnul de birefringenţă ar trebui să fie invers, de tip sferocristal pozitiv. Credem că am putut să rezolvăm această dificultate prin cercetarea comportării faţă de apă a lipidelor extrase de pe eritrocitele umane proaspete. Pentru aceasta am spălat la centrifugă, cu soluţie salină fiziologică, o cantitate de eritrocite corespunzătoare la 100 cm de sânge şi după ultima spălare am provocat liza lor prin 30 cm³ de eter etilic. Prin centrifugare energică se separă lizatul în trei straturi : unul inferior, format dintr'o soluţie apoasă limpede, intens colorată, un strat intermediar, gălbui-roşietic, păstos şi opac, format din „stromele" globulare, şi un strat superficial, limpede şi incolor, format din eterul care a disolvat lipidele eritrocitare eterosolubile. Culegem eterul din stratul

superficial şi spălăm din nou cele două straturi rămase cu alţi 30 cm³ de eter. Centrifugăm şi unim soluţiile eterate. După evaporare, acestea lasă un reziduu gălbui format din lipidele eritrocitare eterosolubile. Un fragment din acest reziduu, pus pe o lamă într'o picătură de apă şi acoperit cu o lamelă, apare birefringent, cu caracterele optice clasice ale lecitinelor. Foarte curând însă, acest fragment începe să emită prelungiri mielinice, tuburi terminate prin sfere, tuburi răsucite în torsadă sau

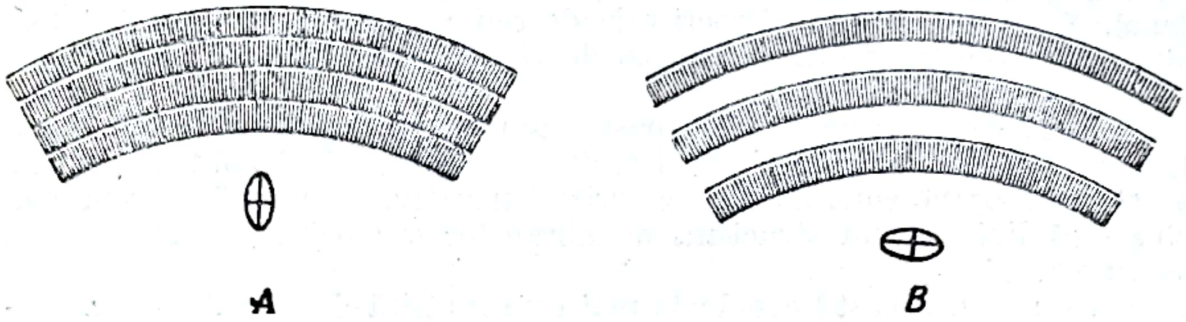


Fig. 3. (vezi textul).

învârtite în spirală, sfere de diferite dimensiuni, imagini caracteristice hidratării polare a gelurilor lipidice (Nageotte). Toate aceste formaţiuni sunt puternic birefringente şi sferele pe care le formează sunt de semn pozitiv, adică corespund unei structuri radiare. Această dispoziţie este clasică pentru moleculele lipidice, care sunt aşezate perpendicular pe direcţia de alungire a tuburilor mielinice şi radiar în formaţiunile sferice.

Sferele mielinice cresc în volum pe măsură ce evoluează în timp şi în spaţiu, se subţiază şi, deplasându-se în apa care le înconjoară, se depărtează de fragmentul iniţial. In zonele cele mai periferice ale preparatului, acolo unde sferele sunt cele mai hidratate, semnul birefringenţei lor se inversează. Birefringenţa pe care o prezintă în aceste zone este foarte slabă, dar de data aceasta de tip sferocristal de semn negativ.

Acest fenomen de inversare a tipului de birefringenţă a formaţiunilor lipidice este cunoscut şi a fost explicat prin eventuale modificări chimice ale lipoidului corespunzător, datorită fie unor fenomene de oxidaţie, fie altor modificări intramoleculare.

Noi credem că, în experienţele noastre, această inversiune poate fi explicată printr'o hidratare mai pronunţată a lipidelor, care ar îndepărta unele de altele păturile bimoleculare caracteristice structurilor mielinice, îngroşând straturile de apă interpuse între ele şi ar face astfel ca indicele mare de refracţie să fie îndreptat tangenţial, în loc să fie dispus radiar (în fig. 3 redăm schematic procesul, aşa cum îl presupune explicaţia noastră).

Caracterul de sferocristal negativ al membranelor eritrocitare mai poate avea însă şi o altă explicaţie. El poate să fie datorit unor particularităţi de structură chimică a lipidelor conţinute în membrană, particularităţi care, din punct de vedere optic, se manifestă, în condiţiile noastre experimentale, prin inversarea semnului clasic al birefringenţei figurilor mielinice.

Am găsit dovada existenţei unor astfel de particularităţi cercetând figurile mielinice obţinute din lecitinele extrase, în scop industrial, din creier şi măduva spinării de bou.

Am folosit o lecitină brută, deasemnată ca lecitină *A*, rezultată din extracţia cu alcool etilic a substanţei nervoase uscate la 50°.

Din componenta lipidică, greu solubilă în alcool rece, rămâne după extragere cu acetonă un reziduu de cerebrofosfatide brute din care se extrage cu eter etilic o altă fracţiune lecitinică desemnată ca lecitină *B*.

Aceste două tipuri de lecitine dau ambele figuri mielinice caracteristice; comportarea lor însă diferă în contact cu soluţii apoase de fenol. Lecitinele *B* dau sferocristale de semn negativ, de aceiaşi intensitate de binefringenţă ca şi cele de tip *A*, care dau sferocristale de semn pozitiv.

Intrucât în experienţele noastre am obţinut cele mai clare rezultate de izolare a membranelor eritrocitare cu soluţii de fenol 2,8% şi cum aceste membrane sunt de tip sferocristal negativ, trebue să tragem concluzia că lipidele din structura membranelor eritrocitare sunt de tipul lecitinelor *B*.

De altfel, această concluzie mai este întărită de faptul că birefringenţa membranelor eritrocitare nu este atât de slabă ca aceea a sferelor mielinice bogat hidratate şi că se apropie mai mult ca intensitate de cea a lecitinelor de tip *B*.

Faptul că membranele eritrocitelor, a căror structură predominant lipidică este admisă de majoritatea hematologilor, pot prezenta fenomene de expansiune de tipul sferelor mielinice, dovedeşte că această structură are un caracter mobil, oarecum fluid.

Ea nu pare să reprezinte o formaţiune diferenţiată care să alcătuiască un înveliş protector mecanic al conţinutului eritrocitului.

CONCLUZII

Membrana eritrocitelor nu pare să aibă o structură morfologică diferenţiată, care să posede o anumită rezistenţă mecanică; ea nu are o structură citologică dotată cu un grad oarecare de elasticitate şi consistenţă, cu alte cuvinte nu are caractere de adevărată membrană preformată.

Ea pare fluidă, neorganizată, capabilă să se desprindă de pe conţinutul ei şi să se umfle ca orice veziculă de tip mielinic formată din lipide fluide sau semifluide.

In această situaţie este foarte probabil ca membrana eritrocitelor să posede o structură mobilă, statistică, într'un echilibru de corelaţie cu plasma care le înconjoară. Moleculele de lipidice şi protidice trebue să părăsească mereu suprafaţa şi altele asemănătoare, din plasmă, să le ia locul.

Membranele eritrocitelor ne apar astfel ca posedând o formă de organizare intermediară, care se situează pe o treaptă inferioară de structură celulară, o formă primitivă de trecere dela materia vie neorganizată spre structuri citologice mai evoluate. Eritrocitele ne apar astfel ca elemente cu o structură relativ simplă, primitivă, dar foarte specializată şi perfect adaptată rolului ei fiziologic.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

JUNG. — Citat după A. Frey-Wyssling. Submicroscopic morphology of protoplasm and its derivatives, p. 173, 1948.
LEPEŞINSCAIA O. B. — *Folia hematologica*, 31, 87—108, 1952.
LEPEŞINSCAIA O. B. — *Folia hematologica* 36, 41—93, 1928.
NEGEOTTE J. — Morphologie des gels lipoides. Paris, II, 55, 1936.
RUBINSTEIN D. L., RUDBERG C. A. — *Biohimia* XV (3), 207, 1950.
TEITEI. A. — *Arch. roum. path. exper.*, XIV (1—4), 53—68, 1945—1947.

Scanned with OKEN Scanner

SISTEMATICA LEUCOZELOR ACUTE*

dr. C. T. NICOLAU

Istoric 186
Etio-patogenie 187
Mezenchimul şi hematopoieza 193
Hematopoieza fetală
Hematopoieza postfetală
Clinica leucozelor acute 198
Hematologia leucozelor acute 201
Anatomopatologia leucozelor acute 204
Concluzii. 207

ISTORIC

Leucemiile acute reprezintă una din grelele probleme ale hematologiei din punct de vedere patogenic, clinic, hematologic şi anatomopatologic.

Considerate de autorii clasici ca o boală cu un anumit specific, ele a fost deseori confundate cu alte afecţiuni hematologice (agranulocitoză, aleukie), sau cu boli infecţioase a căror patogenie rămâne necunoscută.

Dacă vechile observaţii anatomo-clinice asupra leucemiilor cronice au dus la diferenţieri, atât clinice, cât şi hematologice din ce în ce mai clare, în leucemiile acute, clinicienii nu au putut preciza boala, iar din punct de vedere hematologic, numărul redus al leucocitelor din sânge, precum şi aspectul morfologic, nu au permis totdeauna a formula diagnosticul, mai ales dacă frotiurile nu au fost examinate de un hematolog încercat.

Odată cu aplicarea în clinică a punctiei sternale după metoda Arinchin s'au făcut progrese în diagnosticul leucemiilor acute, prin cunoaşterea formelor de hiperplazii şi metaplazii ale măduvei osului.

Punctia sternală, totuşi, nu totdeauna a permis o clarificare a tabloului sanguin periferic, deseori constatându-se o discordanţă între aspectul morfologic al elementelor periferice şi al celor din măduvă. Aceste observaţii, făcute de autori încă mai de multă vreme, au dus la interpretarea lipsei de uniformitate morfologică între periferic şi centru prin aruncarea în circulaţie a elementelor din focarele de metaplazie mieloidă extramedulare. Intr'unul din cazurile noastre, o bolnavă atinsă de leucoză acută prezenta în circulaţie o leucocitoză mult crescută cu forme monocitoide în proporţie de 60%, pe când în măduva sternală predominau elementele de tip promielocitar.

In istoricul clinic al leucemiilor acute se găsesc însă foarte variate interpretări, atât ale formelor morfologice, cât şi ale genezei lor.

Autori ca Lubarsch şi Sternberg au considerat că limita dintre leucoze acute şi infecţii deseori nu se poate preciza, căci, într'o infecţie, reacţia aparatului nielopoietic poate trece dela stadiul leucemoid la cel de leucemie. Insăşi simptomatologia clinică, cu temperatură foarte mare, tahicardie, manifestări ulceroase ale gurii şi amigdalelor, a întărit această părere şi mulţi autori au considerat că leucozele acute sunt boli septice. Totuşi, nimeni nu a putut reproduce boala din punct de vedere experimental, cu microbii cultivaţi din ulceraţiile din gât sau cu cei din hemoculturile pozitive.

---

* Lucrare făcută la Centrul de Hematologie şi Transfuzie, Bucureşti, 1952.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluția clinică scurtă, în marea majoritate a cazurilor, nu a permis clinicienilor să încadreze într'o simptomatologie constantă tabloul clinic al leucozelor acute. Deseori simptomatologia descrisă de autori caracterizează ultima fază a bolii, debutul clinic prezentând simptome necaracteristice, ca : astenie, manifestări articulare generalizate, simptome de diateză hemoragică (epistaxis, gingivorargii, hematurii) care atrag târziu atenția medicului și bolnavului.

ETIO - PATOGENIE

Manifestările clinice cu aspect septicemic din leucozele acute au făcut pe autori să considere boala drept o afecțiune în care organele hematopoietice participă prin simptome importante ; Hiersch bazat pe cercetări experimentale la păsări, a emis teoria infecțioasă în patogenia leucozelor acute.

Factorul infecțios a fost considerat de cea mai mare parte a autorilor ca determinant în declanșarea nu numai a formelor acute de leucoze ci și a celor cronice.

Sternberg a considerat leucozele acute cu mieloblaști ca legate de regulă de o infecție. Alții au constatat concordanța dintre leucozele acute cu mieloblaști, cu difteria sau cu stadiul terminal al febrei tifoide. Au mai fost citate leucoze acute într'un caz de endocardită cu streptococ și mai adesea în cele cu coli. Pneumonia urmată de o stare leucemică acută, așa cum a găsit-o Jochmann într'un caz complicat de pericardită sero-fibrinoasă-hemoragică, a putut fi considerată drept cauza acesteia, tabloul anatomopatologic arătând leziuni leucemice în diferite organe. In toate cazurile acestea, autorii consideră că bolile infecțioase au fost primare și în mod secundar au determinat stările leucemice acute.

In afară de bolile infecțioase acute, și alte afecțiuni au fost descrise de autori ca având legătură genetică și etiologică cu leucozele. Sifilisul congenital a fost considerat drept cauză a unei leucoze limfatice la un nou născut. In unele cazuri descrise în acest sens s'au observat ameliorări clinice după tratamentul cu mercur.

Numeroase observații de leucoze acute au fost descrise ca având o strânsă legătură cu diferite forme de tuberculoză. In aceste cazuri s'au găsit adenopatii tuberculoase mezenterice și abdominale, iar alteori leziuni cazeoase în organe (ficat, splină, măduva oaselor). Deasemenea au fost semnalate asociații între tuberculoza cronică generalizată și leucoza acută mieloică. Pentru cea mai mare parte însă din cazurile de boli infecțioase considerate ca declanșatoare a formelor de leucoze acute, argumentele nu sunt deloc convingătoare, iar agentul patogen al bolii nu poate fi considerat ca factor etio-patogenic al tabloului leucemic. Pe de altă parte, o serie de cazuri nu au fost studiate suficient, atât din punct de vedere hematologic, cât și anatomo-patologic. Multe din aceste cazuri pot fi considerate ca reacții speciale leucopoietice ale acestor bolnavi cu un mezenchim capabil să reacționeze leucemoid, sau ca o participare specială a hiperplaziei mezenchimului static. Deși Lubarsch consideră fiecare leucemie ca un răspuns simptomatic și deci nu ca o boală caracterizată printr'o reacție de sistem, totuși cea mai mare parte din hematologi nu sunt de acord cu acest punct de vedere.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetările bacteriologice făcute în leucozele acute nu au putut aduce o clarificare a etiologiei acestei boli. Culturile făcute atât din sângele, cât şi din măduva oaselor acestor bolnavi au arătat o varietate mare de microbi. Deasemenea, culturile făcute din organe imediat după moarte au rămas discutabile.

Sternberg a susţinut că o formă particulară de streptococ, care ar provoca septicemii, poate fi cauza declanşatoare a tabloului leucemic. Cu el şi alţi autori au descris diferiţi agenţi patogenici (paratific, stafilococ, pneumococ, etc.).

Printre cazurile noastre reţinem un tablou de stare infecţioasă cu localizări intestinale, în care hemoculturile au arătat un baeil identificat ca paratific C.

Bolnavul prezenta în ultimele zile o leucocitoză moderată, cu 25—35% forme monocitoide negranulate cu peroxidaze negative. Puncţia sternală a arătat prezenţa pe frotiuri a unui număr mare de elemente monocitoide de tipul paramieloblaştilor lui Naegeli, fără corpi Auer. Examenul necropsic a arătat ficatul şi splina mult mărite, precum şi hipertrofia plăcilor lui Peyer şi a foliculilor limfatici intestinali. In cavitatea pleurală s'a găsit mult lichid clar, iar de-a-lungul coastelor, pe faţa endocostală, proliferarea unui ţesut albicios elastic, limitat numai pe zona subpleurală costală, lăsând spaţiile intercostale cu pleura liberă. Secţiunile şi frotiurile au arătat o hiperplazie cu celule de tip blastic, uşor polimorf (nucleu), cu slabă cromofilie a nucleilor, cu nucleoli şi cu protoplasma fără granulaţii; în splină şi ficat metaplazii cu celule mari de tip blastic, apropiate de structura din focarele endocostale, din foliculii limfatici şi plăcile lui Peyer din intestin.

Cazul prezintă desigur un deosebit interes, deoarece a evoluat ca o paratifoidă, fără să îmbrace simptomatologia leucozelor acute, morfologia sanguină şi histopatologia organelor prezentând un aspect de leucoză acută.

Malaria a fost deasemenea considerată ca având o strânsă legătură cu leucozele acute. Totuşi, cazurile în care autorii au făcut această legătură nu au fost concludente, deoarece nici tratamentul cu chinină, nici cu alte substanţe antimalarice, nu a avut nicio influenţă asupra tabloului clinic sau hematologic.

Semnalăm o interesantă observaţie personală de malarie cu anemie şi splenomegalie, diagnosticată drept leucemie acută.

Bolnavul B. prezintă o anemie hipocromă progresivă cu splenomegalie. Este afebril şi doar la intervale mari (8—10) zile face ascensiuni febrile până la 39°, fără frisoane. Examenul hematologic arată în sângele periferic o leucocitoză de 12 000 cu 65% elemente monocitoide. Punctia sternală arată pe frotiuri paraziţi de tipul tropic. Citologic, mielograma prezintă o proporţie de 70% elemente albe monocitoide şi proliferare moderată a ţesutului limfo-reticular. Prin administrarea de chinină intravenos şi transfuzii, în zece zile starea bolnavului se ameliorează, leucograma revine la normal, iar în mielogramă, elementele monocitoide sunt înlocuite de o mielopoieză cu filiaţie normală. Anemia se reduce mult mai lent.

Cazul este important, deoarece arată că o anemie prin inhibiţie a mezenchimului dinamic şi cu reacţie proliferativă a elementelor monocitoide ale mezenchimului static (reticulo-histiocitar) s'a redus sub acţiunea chininei. In sprijinul ipotezei că agentul malaric acţionează asupra sistemului mielopoietic şi eritropoietic vine şi faptul că, înainte de tratamentul cu chinină, repetatele transfuzii făcute rămâseseră fără efect. Dimpotrivă, după chininoterapie, transfuziile au dus la redresarea eritropoiezei şi, consecutiv, a anemiei. In acest caz, tabloul clinic al bolnavului nu trăda o leucemie acută, iar tabloul hematologic periferic a fost greşit interpretat ca expresia morfologică a unei leucoze acute, el fiind numai rezultatul unei reacţii particulare a mezenchimului bolnavului (cu inhibarea

Scanned with OKEN Scanner

sistemului medular şi proliferarea elementelor mezenchimului static). Dovada reactivităţii mezenchimului static (cu elemente monocitoide) este faptul că, imediat ce acţiunea parazitului a fost redusă, sistemele hematopoietice medulare şi-au reluat funcţia normală şi, în aceeaşi măsură mezenchimul static a încetat de a mai prolifera (reacţiona) pe linia monocitoidă. Cazul vine în sprijinul concepţiei noastre asupra echilibrului dintre mezenchimul static hematopoietic şi dinamic-hematopoietic, pe de o parte, iar pe de altă parte, între sistemul mielopoietic activ şi pasiv.

In ceeace priveşte transmisibilitatea leucemiei acute, o serie de observaţii au adus oarecare fapte, care însă nu se pot ridica la valoarea de rezultate sigure, deoarece rămân fără o confirmare unanimă.

Wolf citează cazul a doi fraţi care fac o anginâ cu streptococ. Ambii sunt internaţi într'o clinică, unde se constată prezenţa streptococului în exudatul din gât, cât şi în hemoculturi. Unul din fraţi face o agranulocitoză, iar celălalt face o leucemie acută cu paramieloblaşti. Observaţia rămâne însă discutabilă, căci nu este clar dacă este vorba de acţiunea specifică a streptococului, sau de un teren în care mezenchimul fiecăruia din cei doi fraţi a reacţionat în mod deosebit faţă de acelaş agent.

Obrazţov citează un caz al unui sanitar care a îngrijit un bolnav de leucoză acută şi care, după moartea pacientului, a făcut şi el o leucemie acută, mortală. Asemenea cazuri de leucoze acute au mai fost descrise la membri ai aceleiaşi familii, sau la cei care au trăit în preajma bolnavilor leucemici, fără a se putea face altă presupunere decât că aceştia au putut, întâmplător, să prezinte particularităţi constituţionale ale mezenchinului realizând tabloul leucemic.

Cercetările lui Ellermann şi Bang au arătat că leucemiile pot fi transmise la găini prin inoculări de sânge sau prin triturate de organe. Obţinerea tabloului leucozic chiar cu filtrate de organe arată că un agent infecţios poate fi în cauză; totuşi, transmisibilitatea bolii în crescătoriile de găini nu a putut fi observată, fapt care ar fi putut confirma contagiozitatea leucozei.

Inseşi încercările de a transmite boala dela om la animale sau dela om la om nu au fost concludente, până astăzi, în acest sens. Trecerile dela om la maimuţă de sânge leucemic sau triturate de organe au rămas fără nicio reacţie din partea organismului animalului inoculat. Nici la celelalte animale de laborator nu au putut fi obţinute tablouri leucemice. Cercetările făcute cu extracte din urina leucemicilor, care au dus pe unii autori la convingerea că un cetoacid şi un hidroxiacid ar determina prin inoculare la cobai tablouri leucemice, nu au fost confirmate de alţi autori. Incercările de a deplasa etio-patogenia leucozelor din domeniul infecţios în cel metabolic nu au rezolvat problema, aşa cum au crezut autorii apuseni.

Transmisibilitatea dela om la om a fost observată, spune Gramen, într'un caz în care transmiterea s'a făcut dela un leucemic la un alt individ, prin transfuzie. Era vorba de un bolnav cu anemie accentuată căruia i s'a transfuzat sânge dela un leucemic. După câteva zile primitorul a manifestat tabloul clinic al unei leucoze acute care a dus la moarte. Autorul totuşi nu a conchis în acest caz pentru natura infecţioasă în patogenia leucozei acute. Şi alţi autori consideră că pe baza observaţiilor de până acum nu se poate deduce nici natura infecţioasă, nici transmisibilitatea leucemiei acute la om.

Scanned with OKEN Scanner

Şcoala sovietică a dat o deosebită atenţie studiului etio-patogeniei leucozelor. Neviadomschi, Lipet, Vladâsic socotesc că în leucoza acută este vorba de o septicemie specială cu reacţie secundară din partea organelor hematopoietice.

Rauşenbah, prin extracte benzenice de organe (creier, ficat, splină), dela leucemici în special, obţine un tablou hematologic blastic cu metaplazii în organele cu capacitate hematopoietică.

Alexandrov şi Miklaszeska văd în procesul leucozic o turburare masivă a granulocitelor. Ei suspendă celule din leucemia mieloidă cronică în anumite concentraţii din diferite plasme şi urmăresc distrugerile la o temperatură de 37°, timp de 1—2 săptămâni. Leucocitele suspendate în plasma de leucemie acută se distrug de şapte ori mai repede decât în plasma normală. Dacă cercetătorii nu au putut găsi încă cheia genezei leucozelor acute, totuşi faptul că exsanguino-transfuzia duce la ameliorări poate fi considerat ca un indiciu că în leucozele acute plasma ar avea o acţiune distructivă asupra leucocitelor.

Natura tumorală a leucozelor a fost sprijinită pe observaţiile din medicina experimentală şi în special pe legătura dintre leucemie, leucoze şi tumori obţinute prin injectarea de diferite produse. Dar faptul că se obţine când o leucoză, când o tumoare, lasă deschisă interpretarea. Celulele leucozice se diferenţiază de cele normale ale măduvei oaselor din punct de vedere morfologic şi funcţional. Ele prezintă toate semnele morfologice de malignitate. Proliferarea lor este infiltrativă şi distructivă şi nu poate fi împiedicată prin niciun mijloc. Aceste modificări se observă în hiperplazii simple şi reactive.

Limita dintre reacţie şi tumoare a fost deasemenea discutată de autori, care consideră leucozele acute, aleukia şi agranulocitoza ca stări aparţinând aceleiaşi cauze. Alţii vorbesc de procese cu forme de trecere la graniţa dintre hiperplazic şi neoplazic. In general, se consideră afecţiunile blastomatozice ale organelor hematopoietice ca tumori maligne.

Din cauza concentrării atenţiei cercetătorilor numai asupra morfologiei celulare sanguine şi asupra modificărilor celulare ale organelor hematopoietice s'a ajuns la interpretarea greşită a patogeniei bolilor de sânge şi a leucozelor. Şi astăzi există încă hematologi care, nerecunoscând mezenchimul ca organ pluripotent, ca sistem celular cu funcţii multiple, răspândit în tot organismul, consideră leucemiile în general şi leucozele acute ca boli numai ale unora din organele hematopoietice.

Până de curând hematologii nu au fost siguri dacă leucozele cu celule mici rotunde de tip limfocitar sau cele cu tendinţe la forme Rieder sunt leucoze acute limfatice sau mieloice. Morfologia, singurul criteriu de apreciere până la un anumit moment, a fost complectată de Naegeli, care prin reacţia oxidazelor şi peroxidazelor a căutat să diferenţieze cele două tipuri leucocitare. Confuzia a devenit însă mai mare când hematologii nu au mai putut diferenţia nici cu acest procedeu, formele de leucoze acute cu elemente mici limfoide. Acestea prezintă foarte rar reacţia peroxidazică, de cele mai multe ori reacţia fiind negativă.

Prezenţa în număr mare a elementelor în măduva oaselor argumentează pentru faptul că aceste forme celulare cu structură limfocitară şi de cele mai multe ori cu reacţia oxidazelor şi peroxidazelor negativă sunt micromieloblaşti. Trebue să reţinem că şi în aceste cazuri aspectul micromieloblastic, care se întâlneşte atât în măduvă, cât şi în sângele

Scanned with OKEN Scanner

periferic, nu lasă convingerea că fac parte din clasa mieloică. Aceasta cu atât mai mult cu cât rareori se văd, forme de trecere între elementele dominante ale măduvei, formate din micromieloblaşti şi alte clase celulare mielopoietice. De altfel, o mare parte din autori, şi în special elevii şcolii lui Naegeli, revizuind toate cazurile de leucoze acute limfocitare descrise la adult, şi reconsiderându-le în lumina concepţiei dualiste, le-au înscris în clasa de leucoze acute cu micromieloblaşti.

Vom vedea că greutatea de a interpreta hematologic unele aspecte ale leucozelor acute rămâne valabilă şi pentru cele în care autorii s'au străduit să identifice morfologia elementelor şi unele proprietăţi funcţionale, fără să considere că morfologia celulară poate fi variată, polimorfă chiar în aceeaşi clasă celulară. Deseori în evoluţia unei leucoze acute, în diferitele ei stadii, asistăm la apariţia polimorfismului celular. Unii hematologi au găsit o concordanţă a morfologiei elementelor din măduvă şi sânge, alţii, din contra, o diferenţă apreciabilă între sângele periferic şi frotiurile din măduva oaselor sau din organele cu potenţă hematopoietică, hepato-lieno-limfatice. Această citologie variată desigur că îngreunează înţelegerea clară a mecanismului fiziopatologic al leucopoiezei în leucemiile acute.

O serie de observaţii hematologice şi clinice vin să confirme că greutăţile în diagnosticul hematologic şi în înţelegerea mecanismului histopatologic al leucozelor acute pornesc dela faptul că interpretările s'au bazat prea mult pe morfologia celulară şi prea puţin pe histofiziologia mezenchimului din care derivă aceste celule şi care este strâns legat de organismul întreg.

Şcoala hematologică sovietică, orientată de rolul fiziologiei şi al scoarţei cerebrale în explicarea fenomenelor patologice, se desprinde de concepţia pur morfologică, statică, localistă, şi priveşte leucozele ca boli ale sistemului hematopoietic legate de întregul organism.

Arinchin afirmă că, atât în leucozele acute, cât şi în cele cronice, fondul procesului nu constă numai în producerea unor elemente celulare izolate, ci el este în funcţie de anumite procese cu repercusiuni asupra întregului organism. Tot oamenilor de ştiinţă sovietici le revine meritul de a fi studiat cu foarte mare atenţie bolile de sânge ca afecţiuni ale organelor hematopoietice strâns legate funcţional de activitatea centrilor nervoşi superiori.

După Botchin, care a întrevăzut şi orientat în hematologie problema reglării centrale a hematopoiezei, cercetătorii sovietici care au studiat bolile de sânge în acest spirit au adus vederi noi în fiziopatologia bolilor sanguine în general şi a leucozelor în special. „Sunt profund convins că există un centru care influenţează compoziţia sângelui", afirma Botchin; mai târziu, elevul său I. P. Pavlov spunea: „probabil că aşa cum există centri nervoşi care reglează metabolismul, sunt şi centri nervoşi care reglează hematopoieza". Lucrările şcolii lui Pavlov şi mai ales lucrările efectuate de Bâcov şi colaboratorii săi au arătat că fiziologia şi fiziopatologia hematopoiezei sunt legate de centrii nervoşi superiori şi de scoarţa cerebrală. In sindromele de anemie, în leucocitoza digestivă, leucocitoza cu participarea măduvei oaselor, care survine după excitaţia sau secţionarea nervilor corespunzători, în modificările morfologice după traumatismele craniene, s'a putut arăta rolul incontestabil al sistemului nervos în reglarea hematopoiezei.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetările din ultimul timp ale autorilor sovietici Astahov, Istamanova, Curatov, Alperin (leucocitoze după ventriculografie), Rozenov (leucocitoze după leziuni ale corpilor striați, talamus), C. A. Reajchin (studiul leucocitozelor după traumatismele craniene) vin să confirme legătura dintre funcția organelor hematopoietice și centrii nervoși superiori. In cercetări experimentale în același sens, lucrările din clinica lui Arinchin au arătat că starea de reactivitate a măduvei oaselor constitue un indiciu precis al reacțiilor întregului organism care, la rândul lui, este legat de sistemul nervos. Deasemenea, aplicarea metodei reflexelor condiționate în studiul modificărilor morfologiei sanguine a arătat acțiunea sistemului nervos central și în primul rând, a scoarței cerebrale asupra funcțiilor organelor hematopoietice.

Multă vreme un rol deosebit în reglarea proceselor de hematopoieză a fost atribuit factorilor hormonali și vitaminelor. Influența sistemului nervos asupra organelor hematopoietice și a sângelui periferic a fost negativă, considerându-se că elementele figurate ale sângelui nu pot fi direct influențate de terminațiile nervoase. S'a arătat, totuși, că modificările morfologice ale sângelui periferic nu sunt condiționate atât de influențe vasomotorii, cât de influența mediatorilor vitali ca acetilcolina și adrenalina, care acționează direct asupra organelor terminale.

Cercetările experimentale asupra funcției sistemului nervos în fiziologia și patologia sângelui prin aplicarea blocajului novocainic (Vâșnevschi) au permis lui Vogralic să constate că în organismele cu tonus simpatic crescut blocajul se întovărășește de o hiperleucocitoză cu reacție mieloidă, pe când la organismele cu tonusul parasimpatic crescut se produce leucopenie cu limfocitoză.

Cercetări asupra rolului sistemului nervos simpatic și parasimpatic și a diferiților mediatori ca acetilcolina și adrenalina am întreprins și noi încă de mai mult timp. Astfel, cu doze foarte mici de atropină, care au o acțiune de excitație asupra sistemului parasimpatic inactivând colinesteraza (Danielopolu, Nicolau, Vișinescu, Papazian) s'au obținut leucopenie și eozinofilie. Aceste modificări au fost considerate ca fiind determinate de o acțiune parasimpatică. Mai târziu, cercetări asupra modificărilor sanguine periferice în legătură cu acetilcolina au arătat că introducerea intravenoasă a acesteia la om provoacă leucopenie cu eozinofilie și monocitoză, precum și reticulocitoză. In schimb, injecțiile cu 50—200 γ de adrenalină provoacă o leucocitoză crescută cu granulocitoză neutrofilă.

Conform concepției lui I. P. Pavlov și a rezultatelor lucrărilor efectuate de elevii săi, hematopoieza și modificările sanguine sunt sub controlul centrilor nervoși și al scoarței cerebrale, care își exercită funcțiile de reglare prin mediatori ca acetilcolina și adrenalina. Aceste funcții de reglare se exercită atât asupra elementelor sanguine din depozit, cât și asupra celor din organele hematopoietice (Tareev și Istamanova).

Din cercetările referitoare la influența centrilor nervoși superiori asupra organelor hematopoietice reiese legătura strânsă dintre acești centrii și mezenchim. Cercetări recente făcute de S. S. Sacanian asupra sistemului reticulo-histiocitar au arătat rolul scoarței cerebrale în funcția acestui sistem. Aceste lucrări vin să complecteze cercetările lui M. C. Petrova, care a constatat că leziunile pielei și ale organelor interne determină o modificare patologică a funcțiilor scoarței cerebrale, și că turburări consecutive ale sistemului nervos vegetativ și endocrin pot să modi-

fice fiziologia țesutului conjunctiv. Cercetările lui Sacanian asupra legăturii dintre scoarța cerebrală și sistemul reticulohistiocitar au dus la concluzia dependenței acestui sistem de scoarța cerebrală, sprijinind astfel o serie de cercetări anterioare, ca cele ale lui Metalnicov.

Constatările școlii sovietice aduc o contribuție foarte mare la stabilirea rolului scoarței cerebrale și al centrilor nervoși în fiziologia mezenchimului în general.

MEZENCHIMUL ȘI HEMATOPOIEZA

O deosebită importanță trebue dată, în problema leucozelor acute, caracterului lor particular din punct de vedere hematologic și anatomopatologic, precum și mezenchimului în cadrul căruia se manifestă și se desvoltă boala. Pentru a vedea mai clar legătura leucozelor acute cu mezenchimul și rolul acestuia în instalarea și desvoltarea bolii, este necesar să urmărim evoluția ontogenetică a organelor leucoformatoare și rolul mezenchimului în această evoluție.

MEZENCHIMUL ȘI HEMATOPOIEZA FETALĂ

Lucrările academicianei Olga Lepeșinscaia au adus vederi noi în ceeace privește geneza celulelor în general și a celulelor sanguine în special. Sprijinită pe cercetări experimentale de citologie și culturi de țesuturi, pe tehnici proprii de urmărire a evoluției celulelor care formează primele începuturi de viață embrionară. Lepeșinscaia a putut constata că primele celule sanguine iau naștere la câteva ore chiar dela structura foițelor embrionare. Apariția sferulelor viteline din vitelus între foița celomică și cea entodermică în primele ore, și transformarea lor în sincițiu vital, cu individualizarea apoi a primelor celule sanguine, arată că insulele sanguine nu iau naștere în aria opacă.

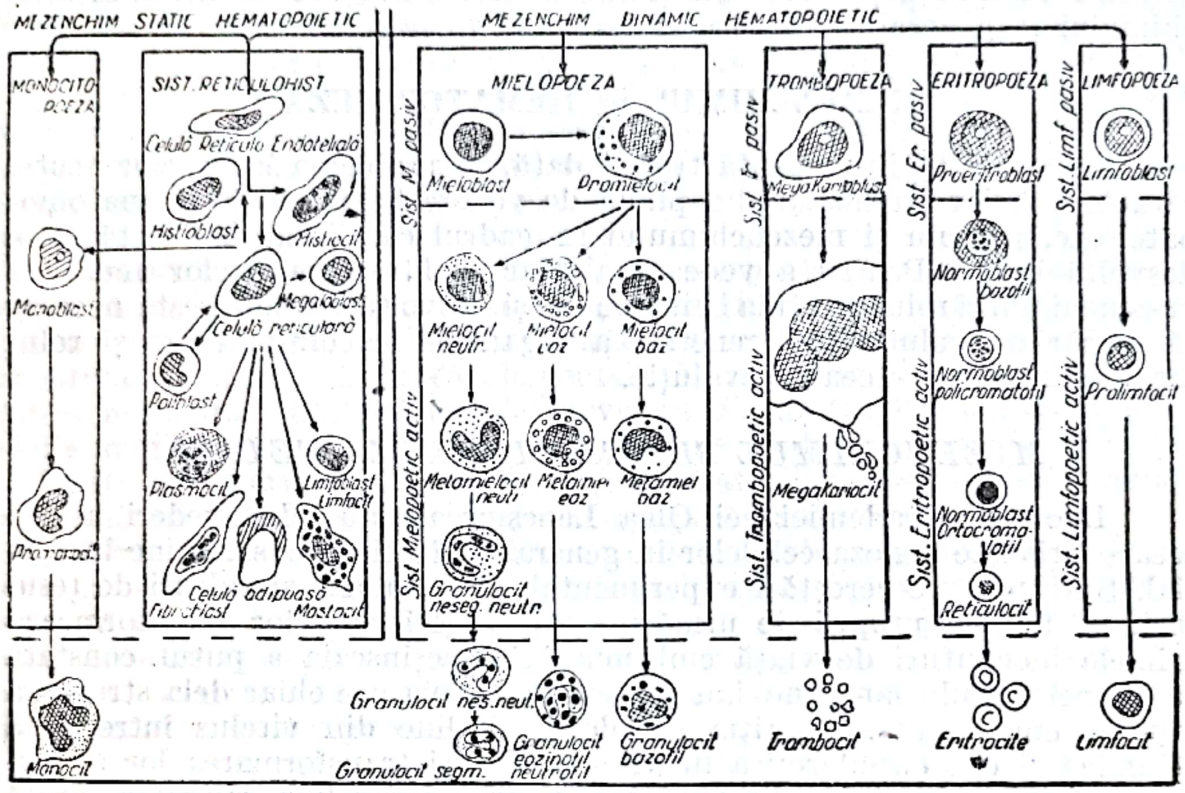
După formarea insulelor sanguine în diferite puncte ale mezenchimului și constituirea capilarelor are loc diferențierea celulelor mezoblastice, în sensul că unele rămân în interiorul capilarelor, formând primele celule sanguine, iar altele se diferențiază formând peretele capilar (viitoarele celule endoteliale). Celulele rămase în afara capilarelor (celulele adventițiale) vor forma viitoarea structură a mezenchimului. O importanță deosebită în viața embrionară o prezintă diferențierea celu elor în structura viitorului mezenchim care va cuprinde țesutul conjunctiv (țesutul muscular, osos, adipos, etc.). Aceste viitoare celule mezenchimale care se formează între cele două foițe embrionare, în funcție de conținutul variat al mediului dintre ambele foițe, precum și de pH-ul diferit, vor avea evoluții diferite. In acest sens, Lepeșinscaia aduce în sprijin lucrarea lui Groswald care, cultivând același țesut pe două medii diferite (soluție Ringer și plasmă), a obținut culturi de celule cu caractere morfologice diferite.

Cercetările de mai sus aruncă o lumină mai clară nu numai asupra diferențierii viitorului mezenchim al embrionului, ci și asupra caracterelor citologice ale diferitelor sisteme care derivă din el, precum și asupra specializării și potențialului lui hematopoietic în funcție de mediul în care se desvoltă. Ținând seama de acest mod de desvoltare și de influența mediului organic în care se desvoltă, vom înțelege rolul ficatului, splinei,

Scanned with OKEN Scanner

organelor limfoide în hematopoieză, precum şi potenţialul embrionar al mezechimului care se păstrează la copil şi la adult.

Aceste cercetări noi aduc o clarificare şi în ceeace priveşte bolile de sânge, în care până acum s'a ţinut seama prea mult de morfologia



Hematopoieza la adulţi.

celulară şi prea puţin de mezenchim, ca organ celuloformator şi încă mai puţin de funcţiile şi raporturile lui cu organismul întreg.

In perioada mezoblastică şi mai târziu, până în perioada medulară, hematopoieza este asigurată de mezenchimul dinamic hematopoietic în care clasele celulare s'au diferenţiat treptat, rămânând totuşi treceri între diferitele forme celulare (celulele endoteliale capilare, celula intracapilară, celulele adventiţiale). Aceste treceri dispar treptat, pe măsură ce hematopoieza devine mai localizată (hepato-limfo-lienală) sau medulară, pentru ca, la sfârşitul vieţii fetale, să dispară aproape complect, rămânând localizată în măduva oaselor şi sistemul limfatic.

La sfârşitul vieţii fetale, formarea continuă a elementelor sanguine este asigurată de măduva oaselor (sistemul mieloic, eritrocitar, trombocitar), ganglionii limfatici şi formaţiunile limfatice (sistemul limfocitar) şi sistemul reticulo-histiocitar (clasa monocitară). In restul organelor care au jucat un rol important în hematopoieza fetală, cuiburile hematopoietice dispar treptat. In acest fel se formează mezenchimul care va asigura permanent hematopoieza normală, mezenchimul dinamic hematopoietic.

Incă dela începutul vieţii embrionare, o parte din celulele aceleiaşi foiţe mezodermice se diferenţiază cu funcţii specifice (muşchi, os), iar o

parte rămâne să formeze țesutul de susținere al organelor, viitorul țesut conjunctiv. Aceste celule care vor forma țesutul de susținere al elementelor din organele hematopoietice (măduva oaselor, splină, ficat, ganglioni limfatici, țesutul perivascular, etc.), care va păstra o oarecare potență hematopoietică, vor forma la copil și la adult mezenchimul static hematopoietic. Acesta va păstra pentru restul vieții un potențial hematopoietic mai mare în jurul capilarelor și fostelor organe hematopoietice embrionare în care s'a desvoltat, și mai slab în organele care nu au jucat un rol hematopoietic în timpul vieții embrionare.

Legătura celulelor din mezenchimul dinamic hematopoietic cu cele din mezenchimul static prezintă din punct de vedere practic hematologic o importanță considerabilă.

Pe aceste legături și pe unele diferențieri în timpul evoluției embrionare se sprijină toată morfologia, fiziologia și fiziopatologia de mai târziu a reacției mezenchimului dinamic și static, a bolilor în general și a bolilor de sânge în special.

Mezenchimul hematopoietic dinamic și cel static își au origina comună mezodermică începând din perioada mezoblastică. Pe măsură ce desvoltarea insulelor mezodermice se generalizează ia naștere mezenchimul dinamic hematopoietic în diferite organe: ficat, splină, măduva oaselor, ganglioni limfatici, iar mezenchimul static se va diferența în țesuturi în raport cu mediul, împrumutând caractere morfologice variate și adaptându-se la funcțiile ce le îndeplinește în cadrul celorlalte țesuturi mezenchimale.

Mezenchimul dinamic hematopoietic reprezintă, pentru noi, hematopoieza în perioada mezoblastică cu insulele sanguine și megaloblastoza intravasculară, perioada hepato-lienală și apoi perioada medulo-limfo-reticulo-histiocitară, cu hematopoieza definitivă, în măduva oaselor pentru sistemul mieloic, eritrocitar, trombocitar, în formațiunile limfoide din tot organismul pentru sistemul limfatic și, în parte, în sistemul reticulo-histiocitar pentru sistemul monocitar.

Mezenchimul static hematopoietic reprezintă, pentru noi, clasele celulare din mezenchim care au derivat în timpul perioadei mezoblastice din aceeași foiță embrionară ca și mezenchimul dinamic, dar care, diferențiindu-se, au pierdut funcția hematopoietică, depărtându-se cu atât mai mult de ea cu cât s'a desvoltat în alte organe decât cele hematopoietice și în medii diferite. Se înțelege astfel că celulele conjunctive din organele hematopoietice (ficat, splină, ganglioni limfatici) sunt cele care vor rămânea cu o potență hematoformatoare mai mare decât cele din alte organe, ca mușchi, tendoane, țesut osos, etc.

In mezenchimul static, alături de celulele conjunctive diferențiate se găsesc celule care păstrează un potențial mai apropiat de celulele mezenchimale primitive. Aceste celule sunt mai variate ca morfologie și ca mobilitate (putând migra), ele formând clasa celulelor reticulare. Aceste celule vor păstra un mai mare potențial hematoformator împreună cu celulele endoteliului capilarelor sanguine și limfatice și vor forma sistemul reticulo-endotelio-histiocitar, adică sistemul cu cea mai mare potență leucoformatoare a mezenchimului static hematopoietic. Acest țesut deține și o importantă funcție histofiziologică, astfel că, în anumite condiții, el va juca un rol în funcțiile metabolice, imunologice, patologice, dând naștere la diferite boli.

Scanned with OKEN Scanner

MEZENCHIMUL ŞI HEMATOPOIEZA POSTFETALĂ

Funcţiile vitale ale nou născutului aduc modificări şi în hematopoieză, în sensul că în primele zile se constată o leucocitoză crescută cu o mărire a numărului eritrocitelor şi trombocitelor. Structura organelor hematopoietice în această perioadă suferă mici modificări. Totuşi, încă din primii ani, ea va lua forma definitivă pentru restul vieţii şi se vor stabili legăturile dintre organele hematoformatoare şi ţesutul conjunctiv, adică între mezenchimul dinamic hematopoietic şi mezenchimul static hematopoietic.

In perioada de definitivare a funcţiilor hematopoietice, clasele leucocitare din sângele periferic recunosc organe leucoformatoare în care se fac mielopoieza, limfopoieza, trombopoieza şi monocitopoieza. Dacă pentru primele trei clase, morfologia şi fiziologia au putut aduce din ce în ce mai multe argumente pentru faptul că ele fac parte din mezenchimul dinamic, pentru monocite rămâne deschisă discuţia dacă ele derivă din mezenchimul dinamic hematopoietic (măduva oaselor) aşa cum cred dualiştii, sau din mezenchimul static hematopoietic (sistemul reticulo-histiocitar), conform concepţiei trialiste (Schilling).

Discuţia dintre dualişti şi trialişti asupra originii monocitului a fost dusă la început pe baza proprietăţilor funcţionale ale peroxidazelor. Când însă au fost aduse observaţii experimentale, ca cele asupra monocitozelor sanguine cu proliferări ale sistemului reticulo-histiocitar (prin injecţii cu *Bacillus monocitogenes* la iepuri), precum şi observaţiile de monocitoză crescută în sângele bolnavilor de endocardită lentă şi în leucemiile cu monocite (descrise de Reschad şi Schilling), argumentele au înclinat în favoarea originii reticulo-histiocitare a monocitului. Toate cercetările ulterioare de histofiziologie şi imunobiologie arată sistemul reticulo-histiocitar ca un organ ce joacă un rol deosebit în fiziologia şi imunologia organismului, acţiune care se însoţeşte de cele mai multe ori de monocitoză.

Aceste date au fost confirmate de cercetări experimentale, clinice şi histologice, şi în ultimul timp de cercetările asupra rolului sistemului nervos în reacţiile monocitare, în care s'a constatat că acetilcolina, ca mediator chimic, joacă un rol foarte important. Legătura dintre sistemul nervos şi sistemul reticulo-histiocitar, ca sistem care reacţionează parasimpatomimetic, este confirmată pe de o parte prin monocitoza şi eozinofilia obţinute prin injecţii intravenoase de acetilcolină, iar pe de altă parte, prin acţiunea globulinogenă, concomitentă, care face parte din funcţia de apărare a organismului. Aceste date de fiziologie hematologică, împreună cu interpretarea prezenţei monocitelor în leucogramă, vin să confirme şi mai mult legătura dintre sistemul reticulo-histiocitar şi imunitate, pe de o parte, şi între monocit şi sistemul reticulo-histiocitar, pe de alta, date întrevăzute încă de Mecinicov.

Indiferent de concepţiile asupra clasificării elementelor sanguine, una din dificultăţile pe care le întâmpină cel care citeşte lucrări clasice privind hematopoieza este aceea că elementele de origină, capetele de serii ale diferitelor clase celulare (granulocite, limfocite, monocite) nu lasă convingerea pe frotiuri că origina lor este reprezentată de limfoidocitul lui Pappenheim, hemohistioblastul lui Ferrata sau mieloblastul lui Naegeli, elemente care se găsesc în proporţii mari în măduva nou

Scanned with OKEN Scanner

născutului, dar care, în perioada adultă, reprezintă numai 2—3%. Examenul atent al unui număr mare de mielograme normale nu lasă convingerea că în leucopoieză cap de serie ar fi mieloblastul sau promielocitul. Raporturile dintre procentul de mieloblaşti şi promielocite, pe de o parte, şi cel de mielocite şi metamielocite, granulocite nesegmentate şi segmentate, pe de altă parte, arată, din punct de vedere morfofiziologic, că linia mieloică îşi are diviziunea activă în clasa mielocitelor care se maturează până la leucocitul granulocit neutrofil, bazofil, eozinofil. Diviziunile mai frecvente în clasa mielocitelor decât în clasa mieloblastică şi promielocitară arată că mielopoieza are ca celulă de diviziune activă mielocitul şi că mieloblastul şi promielocitul rămân ca elemente mieloice pasive şi numai în cazuri de excitaţie medulară de o anumită intensitate apar într'un procent mai ridicat. Această linie de demarcaţie histofiziologică poate fi mai bine constatată în diferitele stări de excitaţie medulară. Ea poate fi observată după excitaţii directe fizice, chimice, toxiinfecţioase, când odată cu creşterea numărului de elemente, atât în măduvă, cât şi în sânge, proliferarea elementelor mieloblastice şi promielocitare din măduvă, atinge un procent de 5—10 ori mai mare decât cel normal.

Modificările de mai sus ale mielogramei se pot constata în hemoragiile acute, în infecţii cu leucocitoze crescute, precum şi în diferite afecţiuni în care leucocitoza poate să îmbrace forma leucemoidă mieloică. In aceste cazuri, indicele nuclear creşte până la mieloblast cu proliferarea mieloblaştilor şi promielocitelor. In leucemiile cronice, numărul crescut al elementelor din măduvă revine mielocitelor, metamielocitelor, nesegmentatelor, segmentatelor, pe când numărul mieloblaştilor şi promielocitelor rămâne în mod absolut inferior faţă de clasa mielocitelor, în care se găsesc de altfel cele mai frecvente mitoze.

In cazurile de leucemie mieloică cronică cu faze acute febrile se poate constata apariţia în măduvă a unui număr mult crescut de elemente mieloblastice-promielocitare până la hemohistioblast (Ferrata). In fazele de remisiune a acestor leucemii (fie prin intervenţii terapeutice, fie spontan), mielograma arată reducerea claselor hemohistioblaştilor, mieloblaştilor şi promielocitelor, rămânând numai un tablou de hiperplazie-metaplazie a claselor mielocitelor, metamielocitelor, nesegmentatelor şi segmentatelor. Aceste modificări pot fi considerate ca fenomene de trecere a barierei fiziologice dintre clasele mielocitelor, metamielocitelor, granulocitelor nesegmentate şi segmentate care constitue sistemul mieloic activ al mezenchimului dinamic şi clasa mieloblastică-promielocitară, pe care o considerăm ca sistem mieloic pasiv al mezenchimului dinamic hematopoietic (vezi schema).

In mod normal, numai sistemul mieloic activ proliferează, pe când în stări de excitaţie fiziologică a măduvei oaselor, precum şi în stări patologice, mielopoieza activă este însoţită de o intensă proliferare şi hiperplazie a sistemului mieloic pasiv, care în aceste condiţii ia şi el parte activă la mielopoieză.

Mai importante diferenţieri între sistemul mieloic activ şi cel pasiv vor fi găsite în anumite stări patologice în care bariera fiziologică, mielopoietică, dintre cele două sisteme, poate fi demarcată. Astfel, agranulocitoza este o boală în care mielograma arată dispariţia sistemului mieloic activ, găsindu-se numai în mod excepţional granulocite segmentate

Scanned with OKEN Scanner

și nesegmentate. In perioada de stare a bolii, în măduva oaselor se constată o proliferare promielocitară sau o proliferare de celule de tip limfocitar polimorf, riederiform sau limfo-reticular, elemente derivate din mezenchimul static.

In evoluția spre vindecare a unor forme de agranulocitoză care nu prezintă simtomatologia clasică a bolii lui Schultze-Friedman, cum sunt agranulocitozele toxice după neosalvarsan, benzen, Röntgen, etc., se constată trecerea dela măduva din perioada de stadiu a bolii, în care predominau elementele din sistemul mieloic pasiv, la o măduvă cu elemente din sistemul mieloic activ, care fuseseră siderate în timpul evoluției bolii. In aceste cazuri constatăm că, pe măsură ce apar elementele din sistemul mielopoetic activ dispar elementele din sistemul mieloic pasiv. In cazul în care în perioada de stadiu a bolii proliferarea în măduva oaselor a fost reprezentată și prin elemente de tipul limfo-reticular, la revenirea spre normal se constată deasemenea dispariția treptată a acestor forme de clase celulare a mezenchimului static.

Din urmărirea mielogramei în cursul agranulocitozei se poate constata un raport între sistemul mielopoietic activ, care este distrus, și proliferarea claselor celulare din sistemul mielopoietic pasiv, ambele făcând parte din mezenchimul dinamic. Când proliferarea interesează clasele celulare limfo-reticulare ale mezenchimului static, atunci între cele două mezenchime se stabilește echilibrul proliferativ, la care desigur că uneori ia parte și mezenchimul dinamic (sistemul mielopoietic activ și sistemul mielopoietic pasiv).

Bariera dintre cele două mezenchime, static și dinamic, și între clasele celor două sisteme ale mezenchimului dinamic apare evident diferențiată în boala agranulocitară și lasă să se vadă cum starea patologică demarchează limitele fiziologice ale mielopoiezei.

CLINICA

Leucozele acute sau leucemiile acute, numite și hemocitoblastoze, sunt boli de sânge care nu corespund totdeauna, din punct de vedere hematologic, unei stări clinice care să justifice diagnosticul de evoluție acută

Intr'adevăr, aceste boli pot avea o evoluție rapidă cu un tablou clinic asemănător stărilor infecțioase. Uneori, însă, evoluția lor e lungă chiar până la un an. Deseori începutul bolii este foarte insidios; această fază de evoluție ocultă se confundă, în general, cu simptomatologia bolilor cu infecții localizate cronice sau cu stări infecțioase nedeterminate. Artralgii, mialgii, dureri lombare, uneori însoțite de hematurii, epistaxis, oboseală generală, paloare, subfebrilitate sunt simptomele subiective pe care le au bolnavii, care de cele mai multe ori nu îi determină să consulte medicul.

Tabloul clinic este deosebit de cel al leucemiilor cronice; totuși, rareori, când evoluția nu este rapidă, poate împrumuta din simptomele leucemiilor cronice. Alteori boala debutează brusc, în plină stare de sănătate, cu hemoragii puternice care se instalează cu ocazia unei afecțiuni dentare (considerată de altfel de clasici ca poarta de intrare a infecțiilor presupuse că declanșează tabloul leucemic acut). Deasemenea, febra mare poate atrage atenția asupra bolii, care se însoțește de hemoragii ale mu-

Scanned with OKEN Scanner

coaselor sau pielei, necesitând astfel diagnosticul diferențial cu sindromele hemoragice. Aceasta se impune cu atât mai mult, cu cât uneori există discordanțe mari între starea generală gravă și leziunile neînsemnate care se găsesc la examenul clinic. Leziunile ulcerative ale gâtului reprezintă unul din simptomele care apar tardiv de cele mai multe ori.

Diagnosticul clinic al leucozelor acute este greu în perioada incipientă, cu simptomele clinice descrise mai sus și când examenele hematologice nu sunt încă făcute.

Examenul clinic atent al bolnavilor nu ne arată participarea organelor cu potență hematoformatoare, participare care caracterizează tabloul leucemiilor cronice. Ficatul, splina, ganglionii limfatici nu atrag atenția în perioada de debut a bolii. Deseori, când adenopatia cervicală este prezentă, ea este legată de infecții secundare la nivelul mucoasei gurii, amigdalelor, faringelui și care par să fie unul din simptomele constante, dacă este explorat cu mare atenție. Mărirea splinei sau a ficatului, ca și adenopatiile regionale sau generalizate, sunt simptome care apar mai târziu în evoluția bolii. In perioada de evoluție, la simptomele clinice de mai sus se adaugă simptome hematologice constante: anemie, diateză hemoragică, leziuni grave ale mucoasei gurii și gâtului, precum și simptome generale: adinamie, febră, artralgii, tahicardie, hipotensiune, turburări ale sistemului nervos central, etc.

O parte din autori au căutat să diferențieze formele clinice de leucoze acute, după predominanța simptomelor.

Vlados a descris o formă angino-hemoragică, pe care alți autori au denumit-o buco-faringee sau anginoasă. Tareev și Ianovschi au descris o formă pseudoscorbutică în cazurile în care domina forma hemoragică gingivală. Alexeev spune cu drept cuvânt că această formă s'ar putea numi pseudo-werlhofiană.

După evoluția în diferite faze, unii autori au creat forme subacute legate ca interpretare și de tabloul hematologic, care adesea arată o leucopenie, particularitate care a sugerat unor hematologi denumirea de „leucoze leucopenice".

Stadiul terminal, care aproape totdeauna este scurt și grav, prezintă toate simptomele stărilor septice grave. Bolnavii au insomnii, sunt epuizați, suferă din cauza leziunilor ulceroase grave ale gurii și limbii, care prezintă și depozite hemoragice. Starea generală devine din ce în ce mai gravă, ireductibilă, complicându-se cu simptome terminale hemoragice, uneori ale tractului digestiv sau renal, hemoragii cerebrale, edem cerebral, etc.

In această perioadă se constată o hipertrofie a ganglionilor regionali (cervicali, submaxilari), precum și o mărire a ficatului, splinei, ganglionilor limfatici.

Simptomatologia diferitelor faze ale leucozelor acute nu permite o clasificare din punct de vedere clinic, care să poată încadra în așa fel boala de sânge încât să permită susținerea diagnosticului. Clinicienii nu pot preciza dacă simptomele unei leucoze acute fac parte din sistemul mieloic, limfatic, monocitar, plasmocitar, reticulo-histiocitar, etc.

Clasificările leucozelor acute după formele clinice, amintite mai sus, nu pot fi considerate ca valabile, deoarece ele se bazează pe simptome care domină într'o anumită fază tabloul simptomatic al bolii, dar la care nu se pot adăuga și simptome din fazele înaintate. Ar însemna că la

început o leucoză care nu prezintă decât manifestări hemoragice să fie considerată ca o leucoză acută hemoragică, şi că apoi, dacă apar ulceraţii în gât, să fie considerată buco-faringeană sau angino-hemoragică. Situaţia ar fi asemănătoare cu o nefrită cronică care însoţită de hipertensiune e clasificată ca nefrită hipertensivă, dar care dacă se complică cu azotemie sau edeme generalizate devine nefrită azotemică sau cloruremică.

Simptomatologia clinică a leucozelor acute trebue privită ca expresia unei boli a mezenchimului în totalitate. Această simptomatologie este variată în evoluţia bolii după cum afecţiunea interesează anumite părţi ale mezenchimului şi un anumit grad al funcţiilor acestui sistem. Deci, în interpretarea simptomelor şi în gruparea lor în vederea diagnosticului clinic va trebui să se ţină seama că boala în evoluţie interesează în anumite faze întregul sistem reticulo-histiocitar şi că acesta prezintă cele mai mari modificări în organele în care potenţa hematoformatoare este mai importantă (adică organele care în ontogenie au un rol important hematopoietic).

O importanţă deosebită pare însă să joace sistemul nervos şi scoarţa cerebrală în declanşarea procesului leucemic.

Din etio-patogenia leucozelor acute am văzut că până azi nu se poate preciza agentul care declanşează boala. Desigur că atât timp cât cercetările experimentale nu au putut aduce dovezi sigure de transmisibilitate a bolii sau dovada unei alte cauze nu se pot face consideraţii asupra fiziopatologiei bolii. Totuşi, câteva observaţii clinice asupra unor cazuri de leucoză acută ne obligă să atragem atenţia asupra evoluţiei clinice a bolii. Cazurile citate mai sus au fost urmărite în serviciul nostru unde cu o deosebită atenţie s'a înregistrat toată evoluţia, începând cu primele simptome pe care bolnavii şi le-au putut aminti.

Bolnavul M. a primit o veste extrem de supărătoare cu 5 luni înainte, iar timp de 3—4 luni a fost într'o continuă tensiune nervoasă. Bolnavul îşi aminteşte că, în momentul când a primit această veste, a simţit o stare de slăbiciune însoţită de ameţeli, apoi insomnie, inapetenţă, oboseală în muşchii membrelor inferioare. Dela acea dată starea sa generală s'a înrăutăţit din ce în ce mai mult. Simptomele au persistat accentuându-se, când, vizitat de un medic, se constată o hematurie, iar controlându-se hemograma s'a găsit o anemie cu o leucogramă fără caracteristici deosebite. Punctia sternală arată însă o metaplazie intensă cu elemente atipice mari, polimorfe, cu mulţi nucleoli, cu corpi Auer în citoplasmă, cu aspect de paramieloblaşti. Leucocitoza a crescut treptat până la 65 000 elemente pe mm³, exclusiv de tipul descris mai sus. Leucoză acută; sfârşit letal după 3 luni.

Bolnavul N. Gh., intelectual foarte activ, în urma unei schimbări neplăcute în situaţia sa este foarte impresionat. Deşi caută să învingă aceste stări de depresiune nervoasă, totuşi, din acel moment, îşi aminteşte că starea de depresiune a progresat continuu, fiind însoţită de insomnii, de scăderea greutăţii şi că fenomenele s'au accentuat din ce în ce. Controlat hematologic, i se găseşte o leucocitoză uşor crescută cu prezenţa de elemente monocitoide. Punctia sternală arată o metaplazie intensă cu elemente monocitoide. Splina uşor mărită, ficatul în limite normale, ganglionii limfatici uşor măriţi în regiunea cervicală. Bolnavul îşi aminteşte că în momentul când a aflat de schimbările privind situaţia sa a simţit un puternic şoc nervos care l-a cuprins cu simptomele descrise, survenite brusc, în plină stare de sănătate. Din acel moment, până ce diagnosticul a fost făcut prin examene hematologice, au trecut 4 luni. La controlul sângelui şi al măduvei se diagnostichează: leucemie acută cu paramieloblaşti. După trei luni, exitus.

Bolnava R. este internată în clinică pentru oboseală, purpură, dureri articulare, splenomegalie moderată. Uşor febrilă. Examenul sângelui arată o leucocitoză cu predominanţă de elemente promielocitare şi monocitoide. Unele din ele cu oxidaze şi peroxidaze, intens pozitive. Punctia sternală confirmă o metaplazie cu elemente de acelaş tip ca cele din sânge. Bolnava ne precizează că îşi aminteşte perfect de când au început primele simptome, care datează cu 4—5 luni înainte. Ea precizează că, în urma unei mari decepţii, a avut un şoc nervos care i-a produs o stare de insomnie cu adinamie şi oboseală timp de săptămâni. Până atunci ea fusese

în perfectă stare de sănătate, bine dispusă şi cu o mare putere de muncă. După ce a avut şocul s'au instalat simptomele de mai sus care s'au accentuat din ce în ce. La început afebrilă, apoi cu uşoară febră până la 38°, care a crescut pe măsură ce fenomenele s'au accentuat. Exitus după 5 luni dela debutul afecţiunii. Leucoză acută cu elemente monocitoide promielocitare.

Din observaţiile descrise pe scurt mai sus reies câteva fapte clinice care merită a fi reţinute şi controlate, ele reprezentând particularităţi care nu au făcut obiectul observaţiilor clinice de până acum.

Un prim fapt comun, debutul bolii în cele 3 cazuri descrise mai sus pare să fie legat de un şoc nervos, care a putut impresiona profund corticalitatea celor trei pacienţi. Ei nu au sezisat aceasta decât mult mai târziu, când au fost anchetaţi prin anamneză, că într'adevăr boala lor a început din momentul când au simţit şocul nervos. Această fază a fost observată şi de alţi autori.

Cassirschi scrie: „credem că leucoza acută, care marchează o turburare profundă a hematopoiezei, o perturbare adâncă a întregului ţesut mezenchimatos, nu evoluează în realitate atât de repede".

In cercetările clinice făcute de noi credem că procesul leucozei şi simptomele clinice subiective neobservate încep cu mult înainte de diagnosticarea bolii. Această fază ocultă reprezintă stadiul de evoluţie lentă a procesului leucozei, fără turburări accentuate din partea funcţiilor întregului organism. Un fapt care trebue reţinut este acela că şocul nervos a putut influenţa reglarea hematopoiezei, că şocul nervos a putut influenţa funcţia centrilor nervoşi superiori, atât de importantă în reglarea hematopoiezei, a sistemului reticulo-histiocitar şi a mezenchimului în general.

HEMATOLOGIE

Hemograma este aproape totdeauna un indiciu de leucoză acută, când elemente atipice apar pe lamele colorate cu Romanovschi — May Grünwald-Giemsa. Leucocitoza, destul de des crescută peste limitele fiziologice, poate fi uneori chiar sub cifra normală, ceeace a determinat pe unii autori să le descrie ca leucoze „leucopenice". In aceste cazuri, din punct de vedere morfologic, se găsesc pe frotiuri forme atipice de elemente, care sunt confundate uneori cu monocite sau limfocite, după cum e vorba de mieloblaşti sau micromieloblaşti. La copii, elementele îmbracă deseori caracterul morfologic al mieloblaştilor sau limfoblaştilor (hemocitoblaşti). Dar uneori, aceste elemente pot apărea şi la adult.

Diagnosticul este greu pe frotiul din sânge, mai ales atunci când numărul absolut al elementelor pe mm^3 nu depăşeşte 20—25% din totalul elementelor. Când însă proporţia este mult crescută, până la 80—90%, diagnosticul devine probabil pentru adulţi, dar mai îndoielnic pentru copii, întrucât aceştia prezintă adesea limfocitoze absolute foarte mari, în cursul unei afecţiuni acute, ca reacţii ale sistemului limfopoietic, mai frecvente la ei decât reacţiile sistemului mielopoietic.

In cazurile cu valori mai mari, care totuşi nu depăşesc 1—200 000 există o predominanţă a elementelor albe care prezintă forme morfologice atipice, în afara celor din leucograma normală.

Asupra elementelor din sânge care caracterizează tabloul leucozelor acute sunt discuţii mari, atât în ceeace priveşte geneza, cât şi morfologia lor. Variatele descrieri morfologice, pe consideraţii tinctoriale şi

Scanned with OKEN Scanner

pe prezența oxidazelor și peroxidazelor, pe considerații în legătură cu concepția unicistă, dualistă și trialistă a elementelor, au reușit numai să încurce clasificarea leucozelor acute și să nu permită o înțelegere clară a acestor forme de leucoze.

Nomenclatura după morfologie sau după anumite proprietăți funcționale celulare vine să susțină clasificarea leucozelor acute. După celula nediferențiată blastică, care apare în circuitul sanguin în unele leucoze acute (hemocitoblaști), sau celule nediferențiate, hemohistioblaști (Ferrata) sau paramieloblaști (Naegeli), celule histioreticulare, celule plasmatice, etc., au rezultat diferitele forme de leucoze acute. Trebue însă observat că aceste celule nu rămân constante, ca morfologie, chiar în cursul evoluției leucozei acute, la același individ. Deseori tabloul sanguin, la început promielocitar, devine, în cursul evoluției bolii, monocitoid sau mieloblastic, deci cu elemente care nu mai aparțin aceleiași clase leucoformatoare. Morfologia variată rămâne explicată prin trecerea în circulație a elementelor din focare de metaplazie.

O altă caracteristică descrisă de autori este constatarea, în măduva oaselor și sângele periferic, a dispariției elementelor din seria mieloică (mielocite, metamielocite, granulocite, nesegmentate sau segmentate) care, în leucozele mieloice cronice, se găsesc în mod obișnuit. Această particularitate, descrisă de Naegeli sub numele de „hiatus leucaemicus", este valabilă atât timp cât este vorba de leucoze acute, desvoltate în cadrul sistemului mieloic, dar acest lucru nu mai e valabil atunci când, în unele forme de leucoză acută, în sânge și în măduva oaselor se găsesc elemente din clasa promielocitelor monocitoide cu oxidaze pozitive sau forme monocitoide (paramieloblaștii lui Naegeli) care sunt oxidazo- și peroxidazonegative.

Chiar Naegeli și Rohr sunt de acord că în leucozele acute măduva are un caracter uniform, cu paramieloblaști proveniți din seria mieloică, cu toate că reacția oxidazelor sau peroxidazelor e negativă.

Pe de altă parte, morfologia elementelor paramieloblastice sau monocitoide nu arată forme de trecere dela mieloblast sau din seria mieloică. Ele au aspectul net al celulelor monocitoide histioreticulare, apropiindu-se de formele celulare ale mezenchimului static, la care se asociază într'o anumită măsură metaplazia celulelor de tip reticular sau limfatic.

Leucozele acute cu monocite, descrise de Reschad și Schilling, sunt considerate de dualiști ca forme în care trebue să se admită că elementele sunt derivate din sistemul mieloic, dar cu particularitatea că aceste elemente au citoplasma mai evoluată decât a mieloblastului, că pot avea nucleul lobat și granulații azurofile. Naegeli și Rohr cred că aceste elemente mieloblastice sunt o variantă; ei nu subliniază însă dacă în aceste forme celulare de variantă mieloică oxidazele sunt pozitive. Cu privire la leucemiile cu monocite ale lui Schilling, Rohr spune că este greu de stabilit dacă, în formele de leucoză acută cu monocite, e vorba de o reacție mieloică leucemică sau de o reacție monocitară cu participarea sistemului reticulo-histiocitar, în sensul unei histiomonocitoze.

Discuții asupra originii mieloice a leucozelor acute au făcut și fac obiectul contrazicerilor și în prezent. Deși dualiștii au susținut că diferențierea elementelor mieloice trebue făcută pe baza prezenței de oxidaze și peroxidaze, ei nu explică dece paramieloblaștii și micromielo-

blaştii sunt în cele mai multe cazuri oxidazonegativi. Argumente ca acela că prezenţa lor dominantă în măduvă este suficientă sunt tot atât de slabe ca şi susţinerea că micromieloblaştii fac parte din sistemul mieloic, deşi au toată morfologia şi caracterele funcţionale ale elementelor limfocitare, a căror prezenţă în măduvă e mai justificată ca metaplazie a mezenchimului static, decât ca elemente ale mezenchimului dinamic (sistemul mieloic).

Unii autori clasifică, după aspectul morfologic, leucozele acute cu elemente de tipul mieloblastic, astfel : mieloblaşti mai mult sau mai puţin tipici, paramieloblaşti, adică mieloblaşti cu o puternică polimorfie structurală, mieloblaşti monocitoizi foarte polimorfi. Dar aceste variate forme din punct de vedere morfologic nu aduc ca argument decât că se găsesc în măduvă, deşi nici ca morfologie, nici ca particularităţi funcţionale (oxidaze, peroxidaze) nu pot fi considerate ca elemente care fac parte din sistemul mieloic.

In ceeace priveşte leucozele acute cu elemente mici, de tipul limfocitului sau al celulelor reticulo-limfocitare (pe care azi mulţi autori le consideră micromieloblaşti), însişi dualişti ca Rohr susţin că : în leucemia cu micromieloblaşti, o diferenţiere faţă de limfocite nu e totdeauna posibilă cu siguranţă. Reticulul limfoid e mărit din când în când, iar celulele plasmatice se găsesc în grămezi numai în cazurile complicate.

In ceeace priveşte diagnosticul diferenţial hematologic, în afară de faptul că o leucoză acută cu elemente promielocitare în măduva oaselor poate fi confundată şi cu o agranulocitoză sau aleuchie, unii autori spun că nu e posibilă precizarea între o mieloză acută şi limfadenoză acută după morfologia celulelor mici şi că sunt necesare alte criterii biologice. In cazuri rare se pune şi întrebarea dacă este o mieloză acută sau limfosarcomatoză metastatică.

Consideraţii hematologice, bazate pe diferenţierea morfologică a formelor de leucoză acută, nu au permis dualiştilor să susţină origina mieloică a claselor celulare care domină aspectul mielogramei.

Trebue să constatăm că, în cazul leucozelor acute, diagnosticul de mieloză se bazează numai pe morfologia celulară a sângelui şi a măduvei oaselor, elemente care nu sunt totdeauna convingătoare. Atât în leucograma, cât şi în mielograma leucozelor acute se găseşte predominanţa diferitelor forme celulare, ca de exemplu : leucoze cu micromieloblaşti, paramieloblaşti, celule blastice nediferenţiate, după cum se pot găsi mielograme în care domină celule plasmatice, celule reticulo-plasmatice, celule reticulare, celule cu granulaţii bazofile, etc.

Aceste forme de leucoze acute nu au nimic comun cu sistemul mieloic decât că se întâlnesc în măduvă, în care se găseşte răspândit, de altfel, şi sistemul reticulo-histiocitar, care este leucopotent şi capabil de metaplazie pe liniile celulare amintite mai sus. Aceste forme de leucoze pot fi cauza metaplaziei mezenchimului, care în mod normal are în măduva oaselor un caracter static.

Noi considerăm că, în leucozele acute, mezenchimul dinamic care asigură mielopoieza activă este înlocuit de mezenchimul static reticulo-histiocitar, care, prin metaplazie, poate da formele de leucoză acută cu diferite forme celulare, derivate din acest sistem leucopotent.

Clase celulare de tip limfocitar, micromieloblastic (considerat ca atare de dualişti), limforeticular, histiocitar, hemohistioblastic, etc. pot

da, prin ruperea echilibrului dintre mezenchimul dinamic şi cel static, tabloul leucozelor acute cu formele celulare amintite mai sus.

Caracterul blastic, invadant, tumoral, este particular metaplaziei acestui sistem, care uneori prezintă caractere leucemice, alteori tumorale, generalizate. Deasemenea, aşa cum se observă în mielomul care se termină cu un tablou leucemic cu celule plasmatice sau în cazul leucemiilor plasmatice cu adenopatii generalizate, forma de leucemie se manifestă uneori numai în faza terminală a bolii. In felul acesta, noi considerăm leucozele cronice ca o hiperplazie a mezechimului dinamic (mielopoietic, limfopoietic, trombocitopoietic, tot aşa după cum în leucozele acute mezenchimul static, prin metaplazia sistemului reticulo-histiocitar şi poate reticulo-endotelio-histiocitar, se ajunge la metaplazia acestui sistem, cu linii celulare monocitoide, paramieloblastice, reticulară, limforeticulară, histiocitară, hemohistioblastică, etc.

In anumite leucoze acute trebue să se admită forme de trecere dela mezenchimul static (celule reticulo-histiocitare) la mezenchimul dinamic (pasiv). Astfel, formele de leucoze acute monocitoide sau promielocitare sau monocito-histiocitare, unele cu oxidaze pozitive, altele cu oxidaze negative, pot fi considerate că îşi au origina în mezenchimul static, dar că au împrumutat anumite caracteristici ale citoplasmei şi granulaţiilor promielocitului din sistemul mieloic pasiv, datorită faptului că această metaplazie a sistemului reticulo-histiocitar s'a făcut în mediu mieloic.

In felul acesta, leucozele acute vor fi înţelese ca metaplazii la nivelul mezenchimului static reticulo-histiocitar, faţă de leucozele cronice, derivate din mezenchimul dinamic, în care hiperplazia rămâne cu morfologia sistemului mieloic pasiv, după cum e vorba de mielopoieză, limfopoieză, trombopieză sau eritropoieză.

Suntem de acord că leucozele acute sunt boli ale întregului organism, cu participarea importantă a organelor cu potenţă leucoformatoare păstrată din perioada embrionară. Vom vedea că măduva oaselor şi tabloul sanguin periferic nu sunt singurele elemente importante în judecata procesului fiziopatologic al leucozelor. Ele confirmă părerile şcolii sovietice, că leucozele acute sunt boli ale aparatului reticulo-histiocitar, boli generale, care interesează întregul organism.

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Sediul histopatologic al leucozelor acute prezintă un interes deosebit, de altfel ca şi cel hematologic.

Dacă pentru diagnosticul leucemiilor cronice el prezintă aspecte topografice şi citologice caracteristice, mai ales în organele cu potenţă leucopoietică (metaplazie în ficat cu localizare intralobulară în leucemia mieloică şi periportală în cea limfatică), în leucozele acute aspectul histologic este mult mai variat. In unele forme de leucoză acută cu evoluţii scurte se observă metaplazii cu o restrânsă proliferare, în cele cu evoluţie mai lungă focarele metaplazice sunt mai aparente, mai întinse şi fără localizări sistematice.

Leucozele acute cu micromieloblaşti arată în ficat metaplazii cu celule rotunde în spaţiile porte, pe când cele cu paramieloblaşti sau cu celule

blastice prezintă metaplazii, uneori în plin lobul, asociate alteori cu localizare atât intralobulară, cât şi perilobulară. Această distribuţie are o importanţă deosebită, pentrucă arată localizarea sistematizată a focarelor leucemice, confirmă metaplazia de sistem, infirmând teoria metastazelor. Pe de altă parte, spre deosebire de leucozele cronice, în leucozele acute metaplazia nu mai respectă o topografie sistematizată, ci dimpotrivă, aspectele topografice sunt variate. Leziunile anatomopatologice din leucozele acute au constituit un obiect de studiu mai puţin serios decât al cercetărilor hematologice cu privire la această afecţiune. In mare parte, cazurile publicate nu conţin un studiu amănunţit histopatologic şi nu dau posibilitatea unui diagnostic anatomopatologic specific, ca în leucemiile cronice.

Organele hematopoietice prezintă modificări atât ale mezenchimului dinamic hematopoietic, cât şi ale celui static hematopoietic. Măduva oaselor este sediul celor mai importante modificări, pentrucă este organul cel mai activ şi cu potenţa cea mai ridicată în ceeace priveşte ambele mezenchime.

In raport cu starea morfo-funcţională a sistemului reticulo-histiocitar şi cu capacitatea lui de acţiune au loc variate modificări anatomopatologice în ficat şi splină, organe care au jucat un rol în hematopoieza embrionară. Sistemul limfatic (ganglioni şi ţesut limfatic în general) intervine mai rar ca tablou dominant, totuşi el prezintă un deosebit interes, mai ales în formele de leucoze acute în care boala îmbracă aspecte de metaplazie tumorală, aşa cum se întâmplă în leucosarcomatozele leucemice, leucemiile reticulo-histiocitare, leucemiile cu monocite, leucozele acute cu celule plasmatice, plasmo-reticulare, etc.

In acest caz, aspectele anatomopatologice justifică şi ipoteza unor autori care consideră leucozele acute ca tumori maligne, ca tumori blastomogene. Boala lui Rustiţchi-Kahler pare să fie un argument în această privinţă. Structura histopatologică a măduvei oaselor arată în leucozele acute un aspect complect schimbat faţă de normal. Dacă în unele forme de leucoză acută se găsesc elemente blastice de tipul hemocitoblaştilor (mieloblaşti), iar măduva este mieloblastică, dar cu elemente cu o uşoară particularitate morfologică tinctorială faţă de mieloblastul normal, totuşi, în marea majoritate a cazurilor, tipul celular dominant nu aparţine unei clase celulare a sistemului mieloic.

Hiatul leucemic al lui Naegeli se întinde uneori nu numai asupra sistemului mieloic activ, ci şi asupra celui pasiv, eliminând toate liniile leucopoietice ale mezenchimului hematopoietic. La această transformare participă şi sistemul eritropoietic şi trombopoietic, care uneori sunt foarte reduse ca proporţii faţă de normal.

Această mielopenie face ca uneori acest aspect al măduvei să fie confundat cu agranulocitoză sau aleuchie, iar dispariţia sistemului mieloic activ şi uneori şi a celui pasiv determină hiperplazia elementelor din mezenchimul static, greu de diferenţiat de o metaplazie.

Acest aspect care îmbracă forma hiperplaziei sau a metaplaziei îmbracă uneori un caracter limitat în ţesutul mielopoietic, alteori unul invadant, justificând tabloul malign tumoral confirmat pe secţiunile histopatologice.

In leucozele acute, mielograma arată predominanţa unor clase celulare patologice, unele apropiate de morfologia mieloblastului, altele de

structura promielocitului; în ambele cazuri, formele blastice sau promielocitare sunt deviate ca aspect structural dela formele normale.

Nucleul cu aspect blastic permite să se observe în bazofilia şi structura cromatică nucleară atipii care se apropie de cele observate în evoluţia celulelor tumorale. Elementele promielocitare prezintă un accentuat polimorfism al nucleului, cu granulaţii caracteristice azurofile (progranulaţii) în citoplasmă, dar care sunt deviate ca morfologie şi dispoziţii faţă de normal.

In cele mai dese forme de leucoze acute mielograma conţine elemente monocitoide considerate paramieloblaşti de Naegeli sau promielocite monocitoide, ambele forme derivate din sistemul mieloic.

Dacă pentru formele promielocitare prezenţa peroxidazelor şi oxidazelor ar fi suficientă ca să arate origina lor mieloidă, pentru formele monocitoide, cu reacţia oxidazelor negativă, argumentul nu mai poate fi valabil. Elementele au cu totul altă morfologie şi afinitate tinctorială, conţin bastonaşe azurofile (corpi Auer) şi nu pot fi considerate ca elemente derivate din sistemul mieloic leucopoietic.

In cazurile de leucoză acută cu tabloul clinic întreg, mielograma arată prezenţa de clase celulare foarte variate ca morfologie. Deşi în multe cazuri leucocitoza este puţin crescută peste normal sau chiar scăzută, în leucogramă găsim, într'o proporţie uneori sub 50%, alteori mai ridicată, elemente prezentând acelaş aspect ca cele din măduvă.

Sunt aceste elemente metaplazii locale? Au vreo legătură cu focarele de metaplazie care se găsesc în alte organe? Au vreo legătură genetică cu sistemul reticulo-histiocitar?

Argumente histopatologice atât din măduva oaselor, cât şi din celelalte organe hematopoietice sunt necesare pentru a răspunde la aceste întrebări. Studiind modificările histopatologice în leucozele acute în diferite organe, dar în special în cele cu potenţă leucoformatoare, se constată că metaplaziile nu se fac numai către acelaş tip celular ca cel din măduvă. Deseori metaplaziile discrete, difuze şi nesistematizate sunt variate şi ca morfologie. Astfel, în cazurile cu leucoze acute cu paramieloblaşti, în timp ce în măduva oaselor clasele mieloice au dispărut complect, în ficat şi splină se găsesc focare de metaplazie mieloică cu mielocite şi eritroblaşti. Deasemenea, în leucozele acute cu celule bazofile, în care mielograma arată o proliferare cu celule blastice cu granulaţii atipice bazofile, în ficat se găsesc cuiburi cu elemente mari blastice şi metaplazii cu celule rotunde cu aspect polimorf, iar în rinichi şi celelalte organe metaplazii cu celule de tip reticulo-histiocitar conţinând acelaş tip de granulaţii. In formele în care în măduvă predomină elemente limfocitare (microblaşti cu reacţia peroxidazelor şi oxidazelor negativă) şi elemente de reticul, în toate celelalte organe apar celule de acelaş tip, formând focare de metaplazie difuză sau nesistematizată, deseori asociată.

Discordanţa dintre morfologia elementelor din diferite organe, constatată pe frotiuri şi secţiuni, întăreşte părerile hematologilor care susţin că leucozele acute sunt boli generalizate. Această ipoteză vine şi în sprijinul constatării că leucozele au în multe din formele lor aspectul anatomo-clinic tumoral. Iată deci un argument histologic care arată strânsa legătură dintre cele două sisteme de metaplazie.

Considerate ca boli ale organelor hematopoietice şi ale întregului sistem reticulo-histiocitar, supuse unor însuşiri variate morfologice şi

Scanned with OKEN Scanner

funcționale în raport cu organul în care se desvoltă, leucozele acute nu sunt din punct de vedere histologic și hematologic derivate din sistemele normale leucopoietice, deci din mezenchimul dinamic. Ele sunt derivate din mezenchimul static prin metaplazie, reprezentând clase celulare care se apropie de acesta și ca structură morfologică și ca proprietăți funcționale.

Insăși structura histologică a măduvei oaselor și a celorlalte organe cu potență leucoformatoare embrionară arată că sistemele care asigură normal leucopoieza (sistemul mieloic, sistemul eritropoietic, trombopoietic, limfopoietic) sunt înlocuite cu elemente atipice provenite din metaplazia locală a sistemului reticulo-histiocitar. Dispariția din măduva oaselor a tuturor claselor celulare ale sistemului mielopoietic activ și pasiv și predominanța de celule blastice, histiocitare, limfocitare (micromieloblasti?), reticulo-plasmatice au determinat pe autori să considere formele de leucemii după caracterul clasei celulare pe linia căreia s'a făcut metaplazia.

De fapt, aceste forme de leucoze acute nu reprezintă decât o boală a sistemului reticulo-histiocitar cu aspect clinic și cu evoluții asemănătoare tuturor formelor afecțiunii.

Caractere hematologice și histopatologice alăturate lasă să se desprindă concluzia că, dacă în leucozele cronice metaplazia și hiperplazia se fac în cadrul mezenchimului dinamic cu clase celulare de aspectele celor din sistemul mieloic activ și pasiv, în leucozele acute metaplaziile se fac în cadrul mezenchimului static, cu clase celulare derivate din cele care înlocuesc mezenchimul dinamic.

In cazul leucozelor cronice, mezenchimul dinamic hematopoietic este hiperplaziat pe clasele mieloice care asigură normal leucopoieza, trecând deseori bariera dintre sistemul mieloic activ și pasiv. In cazul leucozelor acute, bariera dintre mezenchimul static și dinamic poate fi blocată complect, cuprinzând metaplazia claselor celulare derivate numai din mezenchimul static, sau poate fi blocată incomplect, permițând ca aceste clase celulare să îmbrace din caracterele mezenchimului dinamic datorită mediului în care se desvoltă (Terentieva a arătat că pe culturi de limfocite cărora li se adaugă în mediu extract din măduva oaselor se desvoltă elemente mieloice).

Din punct de vedere histogenetic, în leucozele acute aspectul morfologic al claselor celulare nu poate constitui o clasificare. Ele nu reprezintă decât o stare patologică a mezenchimului static, o boală a mezenchimului care, îmbrăcând potența metaplazică, determină modificări în întreg organismul, cu turburări metabolice ale acestui sistem, ceeace, din punct de vedere clinic, caracterizează de altfel afecțiunea.

CONCLUZII

1. Leucozele acute rămân boli sistematizate a căror etio-patogenie e încă necunoscută. Considerațiile patogenice legate de stările toxice, infecțioase, metabolice, tumorale, susținute de autori, nu sunt încă verificate și suficiente.

2. Aspectul clinic în evoluția leucozelor acute este strâns legat de turburările determinate de modificările histopatologice ale sistemului

Scanned with OKEN Scanner

reticulo-histiocitar. Boala prezintă o fază „ocultă", care precede tabloul clinic şi hematologic cu mult înainte de manifestările evidente ale ambelor stări.

3. Observaţii clinice, care trebue atent urmărite, includ ca factor important rolul sistemului nervos central în declanşarea bolii, deci şi a funcţiilor sistemului hematopoietic, a mezenchimului static şi dinamic.

4. Modificările hematologice şi histopatologice în leucozele acute sunt legate de patologia mezenchimului static hematopoietic, după cum în cele cronice ele sunt legate de patologia mezenchimului dinamic hematopoietic.

Bibliografie

ALEXEEV G. A. — Leucozele, Editura de Stat pentru Literatură Ştiinţifică, 1952.
ALPERIN. — *Terapevticeschi Arhiv*, 1949.
ARINCHIN — *Folia Hematologica*, 1929.
CRAEVSCHI N. A. şi NEMENOVA N. M. — Invăţătura despre leucoza acută. *Clinicescaia Med.*, 1950.
DANIELOPOLU, NICOLAU, VIŞINEANU, PAPAZIAN. — Le sang. 1932.
FERRATA. — La emopatie, 1934.
HEILMEYER. — Blutkrankheiten. Hdb. der In. Med., 1951.
LEPEŞINSCAIA OLGA. — Ed. Acad. R.P.R., 1952.
NAEGELI. — Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 1931.
NOVODROVSCHI V. M. — Starea actuală a învăţăturii despre clinica leucozelor acute. Clinicescaia Mediţin, 1948.
OBRAZJOV. — Citate după Alexeev.
PAPPENHEIM. — Morphobiologische Hematologie, Leipzig, 1920.
PAVLOV. — Cit. după Bâcov: Scoarţa cerebrală şi organele interne. Ediţia a II-a. Editura de Stat pentru Literatura Ştiinţifică, 1952.
RAUSENBAH M. O. — Citat după Alexeev.
ROHR. — Das Menschliche Knochenmark. Sch. Med. Woch., 1947.
STERNBERG. — *Wiener Klinische Wochenschrift*, 1920, 1925.
TIMOFEEVSCHI A. — *Arhiv patologhii*, 1947.
VLADOS şi CRAEVSCHI N. A. — *Clinicescaia Med.*, 1951.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL NEOPLAZIILOR ȚESUTURILOR HEMATOPOIETICE*

prof. dr. E. C. CRĂCIUN

Introducere 209
Sindromele displazice simple ; varietăți. 210
Sindromele distrofice ; varietăți. 226
Sindromele tumorale benigne ; varietăți. 235
Sindromele tumorale maligne ; varietăți. 240
Sindromele asociate : displazii simple sau tumorale asociate cu leucocitoze și leucemie. 255
Cercetări experimentale. 269
Incheiere — Concluzii 271

INTRODUCERE

Puține capitole din patologie au suferit în ultima vreme atât de mari prefaceri ca acela al neoplaziilor țesuturilor hematopoietice, și alte prefaceri sunt de prevăzut. Explicația este simplă și va reieși din chiar expunerea care urmează.

Modul de a clasifica aceste neoplazii poate fi variat.

Un fel ar fi de a cataloga tipuri și subtipuri morfologice. Aici mai mult ca oriunde ni se pare fără perspective o asemenea sistematică pur linnéană, continuând atitudinea vechii patologii celulare, localismul ei nebiologic, fragmentarea nerațională a proceselor patobiotice.

Un alt fel ar fi o relatare obiectivistă a celor mai recente publicații. Dar nu se pot pune pe același plan diversele concepții, nici diferitele observații.

In fine, un alt fel, în numele unui unicism înțeles mecanic, ar neglija diferitele individualizări anatomo-clinice, renunțând la analiza critică, care arată tocmai legătura interioară a acelor individualizări care apar astfel nu ca entități distincte, ci ca etape și aspecte dintr'un proces unitar reflectând doar diverse dozări și asocieri ale condițiilor locale și generale, interne și externe.

Problema acestor neoplazii este astăzi, practic, o problemă de diagnostic patomorfic, iar teoretic, o problemă de concepție.

Diagnosticul diferențial patomorfic spune aci uneori mai mult, alteori mai puțin decât cel clinic ; ambele sunt indisolubil legate, dar primul delimitează mai net faptele, pe baza concepției pavloviste.

Esențialul este de a înmulți punțile de legătură dintre elementele structurale ale țesuturilor hematopoietice și funcțiile lor, pe plan normal sau patologic, în toată desvoltarea lor continuă. Instaurarea acestui cito-histodinamism funcțional și evolutiv am apărat-o constant, dar deabia recent i s'a invederat temeinicia și amploarea, în lumina doctrinei lui I. P. Pavlov, ca și a histologiei evoluționiste, așa cum o preconizează Ilopin. Multe precizări, unele chiar fundamentale, sunt așteptate și necesare pentru o justă înțelegere în special a fenomenelor patomorfiei. Realizările progresiste ale oncologiei vor contribui eficace în același sens.

Scopul acestei expuneri este, pe de o parte, de a contribui la integrarea neoplaziilor țesuturilor hematopoietice printre celelalte leziuni ale acelorași țesuturi, iar pe de altă parte de a le integra în boala canceroasă. Diagnosticul diferențial al acestor afecțiuni nu se poate pricepe fără o

* București 1952.

Scanned with OKEN Scanner

scurtă recapitulare a principalelor leziuni din ganglioni, măduvă, etc., în proporţie cu frecvenţa materialului respectiv.

Unele reajustări de termeni şi de noţiuni ni se par deasemenea necesare.

Printre altele, concepţia unui sistem reticulo-histiocitar, fără ai se preciza subordonarea faţă de sistemul nervos central nu se mai poate menţine astăzi. Se vor distinge în expunere elementele reticulo-endoteliale (retotelii), reticulo-histiocitare, care reprezintă elementele retocitare şi histiocitare situate în afara canalizării sanguine ori limfatice.

Vom încerca să facem o sinteză din observaţii pe frotiuri, amprente, biopuncturi, biopsii, culturi de ţesuturi şi necropsii, atât umane, cât şi experimentale. Exemplificările vor fi însă inegale, oglindind fie documentele cunoscute, fie probleme sau orientări semnificative.

Mari lacune persistă în materialul de studiu, deoarece conjunctivul extravisceral rămâne practic necercetat, datorită limitărilor practice în recoltarea materialului, fapt subliniat de recentele noastre studii în scarlatină.

Studiul de faţă se adresează tuturor medicilor, dar mai ales medicului, chiar nespecialist, din reţeaua de teren; înţelegând clar problema şi urmărind-o pe teren, în staţionar, în laborator, acesta este singurul în măsură să realizeze un studiu unitar, legând cele două elemente, care sunt pacientul şi mediul înconjurător şi trecând dela analiza patobiotică la sinteza profilactico-terapeutică.

SINDROME DISPLAZICE

PROCESE HIPERPLAZICE

Privire generală

Aceste sindrome se pot considera, după Abricosov, din diferite puncte de vedere:

Clinic se disting reticuloze şi reticulo-endotelioze. Acestea din urmă cuprind, pe lângă leucemia monocitară, acele leucemii monocitoide cu elemente mai mari şi mai atipice, cu nuclei ovalari sau diformi. Evolutiv, se văd forme acute, subacute şi cronice, acestea din urmă uneori cu un episod acut terminal. Formele acute (şi episodul terminal) sunt febrile, cu aspect de septicemie şi însoţite de angină necrotică, diateză hemoragică, icter, anemie, etc.

Anatomic, atare tablouri clinice corespund unor anume leziuni în măduva oaselor, splină, ganglioni limfatici, ficat, ţesutul adventiţial perivascular, leziuni, în linii mari, cu caracter hiperplazic.

Abricosov subliniază aspecte variate după fiecare localizare: *a*) forme pur limfadenoide: ganglioni, amigdale, foliculi, etc; *b*) aceleaşi plus splina; *c*) triplă participare: splină, ficat, măduva oaselor, dar fără ganglioni (Svircevscaia, 1928); *d*) ficat, măduva oaselor, ţesutul limfadenoid submucos din gură şi faringe, dar fără splină şi fără ganglioni; 2) localizări monoorganice, în splină, măduva oaselor, etc.; *f*) forma spleno-osteo-medulară.

Histologic, tabloul diferă notabil după caz, organ şi evoluţie, deoarece spune Abricosov, derivatele provenite din elemente reticulare (sau reti-

Scanned with OKEN Scanner

culo-endoteliale) se opresc într'o fază oarecare a evoluţiei lor. Aşa s'ar putea explica diferenţele, uneori considerabile, de dimensiuni, nucleu, structură şi bazofilie a citoplasmei, ca şi prezenţa şi mărimea variată a celulelor gigante, etc.

In măduva oaselor, hiperplazia formează cordoane sau insule, care înlocuesc treptat ţesutul mieloid, ca şi pe cel gras.

Splina, moderat mărită (300—500 g), prezintă hiperplazia pulpei roşii, pe când pulpa albă este treptat invadată şi înlocuită. La necropsie va apărea pe secţiune un desen neregulat cu pete de culoare variată, între vânăt-roşu-închis şi alb-rozat.

Ganglionii limfatici sunt măriţi, fără periadenită, moi, de culoare cenuşie-deschis, cu aspect uniform pe secţiune. Foliculii, cordoanele şi ţesutul limfadenoid fundamental suferă cu timpul transformări proliferative, acestea urmând calea minorei rezistenţe, de-a-lungul sinurilor marginale, radiare sau prehilare.

Ficatul, uşor mărit, arată un desen puţin caracteristic, deoarece culoarea cenuşie-gălbuie-palid a cordoanelor şi nodulilor hiperplazici se distinge greu pe fondul galben-roşietic, uneori palid prin anemie al parenchimului hepatic. Aceste leziuni se localizează fie subcapsular, fie interlobular, fie intralobular. Necrozele unicelulare sunt relativ frecvente, dar se pot găsi şi focare necrotice, macroscopic vizibile ca puncte şi noduli cu aspect opac, gălbui şi deprimate.

Diagnosticul diferenţial este mai greu: *a*) când celulele sunt prea deviate ca evoluţie, ceeace maschează origina lor; *b*) când sunt treceri între neoplazie şi hiperplazie; *c*) în procese infecţioase şi mai ales septicemice (Heilmeyer). Acest ultim punct îl credem neîntemeiat, pentru motive care vor fi expuse în discuţia finală.

In cele ce urmează se va detalia diagnosticul diferenţial al celor mai frecvente aspecte hiperplazice reticulo-histiocitare, dela cele mai simple până la cele mai sistematizate. In paragrafele următoare va fi vorba de neoplazii, limfogranulom malign şi leucemii.

Etape hiperplazice parţiale şi locale

Sectorul limfoid

Ganglionii limfatici reprezintă cel mai frecvent material trim pentru diagnostic. Dat fiind însă că nu se face totdeauna simultan şi examenul măduvei oaselor, al splinei şi ficatului, nu se ştie în ce măsură leziunile sunt localizate sau sistematizate.

Făcând deocamdată abstracţie de leziunile inflamatorii acute cu hiperemie, aflux de neutrofile şi edem, ca şi de cele piogene, se pot găsi diferite alte aspecte, care vor fi amintite pe scurt în cele ce urmează şi care reprezintă diverse etape ale aceluiaş proces. Evoluţia comună a acestor aspecte este spre rezoluţie spontană, afară de colagenizare. Obstrucţia canalizării limfatice duce deasemenea la scleroză şi atrofia ganglionului atins, favorizând formarea de alţi ganglioni noi în susul curentului limfatic (aferent).

Catarul limfadeno-sinuzal este un sindrom incipient, acut ori subacut, cu etiologie variată. Anatomic, ganglionii sunt moderat măriţi.

Scanned with OKEN Scanner

Calea de acces fiind cea limfogenă, leziunile încep în sinul marginal, unde se varsă căile aferente, cuprinzând apoi sinurile radiale și prehilare. Sinurile apar dilatate, cu stază limfatică și conținând un număr variabil de neutrofile și eritrocite, uneori trombi hialini, acestea mai ales în cazuri acute. Predomină retotelii hipertrofiate, hipercrome, parte descuamate, cu și fără incluzii fagocitare; se găsește și necroză sau necrobioză unicelulară discretă.

Leziunile predomină în sinurile limfatice. Țesutul compact perisinuzal este puțin atins și arată hiperemie, edem sau stază, și infiltrație cu rare granulocite neutrofile și eritrocite. Capsula este disociată de edem, cu rare neutrofile.

Clinic este vorba deseori de iritații regionale; tumori benigne ori maligne (fără metastaze), ulcer de stomac, stază glandulară cu resorbție prelungită, etc.; diagnosticul diferențial este deci important.

Prin urmare, în catarul sinuzal, arhitectura este păstrată și chiar accentuată prin dilatarea sinurilor, care arată stază, hiperplazie și descuamare celulară, cu slabă hiperemie și rare neutrofile.

Retotelioza hiperplazică limfadeno-sinuzală în focare. Acest aspect traduce o etapă mai înaintată, dar tot incipientă. Predomină hiperplazia, dar cu mai puțină descuamare a unor retotelii și retocite. Procesul este limitat la unele regiuni, poate cele de stază ori de maximă reacție, ca sinul marginal, ori un sector de sinuri radiale, ori rețeaua prehilară, restul ganglionului rămânând aproape normal.

Un aspect similar poate rezulta dintr'o hiperplazie a elementelor reticulo-histiocitare extrasinuzale (vezi mai departe), apărând ca un nodul relativ clar printre limfocite.

Diagnosticul diferențial trebue făcut cu diferite procese cu aspect nodular, incipiente (foliculi epiteloizi tuberculoși, metastaze, etc.), de care diferă prin faptul că se găsesc treceri rapide, dar gradate, către elementele normale din țesutul vecin.

Sindromul acesta este doar o etapă între sindromul precedent și cel următor.

Prin urmare, leziunea se limitează la o hipertrofie cu hiperplazie celulară cu aspect pseudonodular.

Retotelioza limfadeno-sinuzală. Acest aspect reprezintă o etapă încă mai înaintată, prin extinderea la întregul ganglion și prin prosoplazie ori metaplazie.

Anatomic: ganglionii sunt notabil și persistent măriți și izolați prin lipsa periadenitei. Sunt sensibili la presiune și au o consistență elastică fermă.

Histologic: arhitectură accentuată prin transformarea sinurilor în cordoane pline, cu aspect clar.

Proliferarea celulară este intensă, sinurile sunt dilatate și umplute cu elemente stelate, alungite, în rachetă, ovoide, fuziforme, dispuse axial. Ele nu mai formează un dendro-reticul, ca în stare normală, ci un citoreticul dens, dar cu spații numeroase și cu o canalizare limfatică încă permeabilă, deși mai întortochiată. Massele întunecate de limfocite mici și dese contrastează net cu aceste sinuri.

Se găsesc variații dela un caz la altul, după prezența de trombi hialini, limfocite, plasmocite, eozinofile, macrofage, fragmente nucleare, elemente pediculizate și descuamate, fibrile argentafine sau colagene în exces, etc.,

Scanned with OKEN Scanner

rezultând diferite aspecte: *a*) hiperplazic; *b*) histiocitar și macrofagic; *c*) cu reticulinfibroză; *d*) cu scleroză. Funcția macrofagică scade cu timpul. Circulația limfatică suferă, în proporție cu obliterarea canalizării sinuzale. Staza consecutivă, așa cum ne confirmă observațiile noastre, este un factor favorizant pentru formarea unor noi ganglioni.

Prin urmare, leziunea se limitează la o hiperplazie cu aceleași aspecte celulare ca în etapa precedentă, dar mai evoluate.

Retocitoza limfadenică histio-monocitoidă. Din elemente reticulo-histiocitare, când celulele sunt foarte apropiate, se poate realiza un aranjament pavimentos, dar nu reticular; rezultă astfel un aspect *epiteloid compact*. Se văd cordoane și masse de elemente voluminoase, clare, cu citoplasmă hialină și contur poligonal, strâns tangente, cu nuclei vezi-culari rotunzi sau ovali distanțați egal, cu nucleoli aparenți. Se pot găsi sau nu fibrile precolagene neoformate.

Pe preparate favorabile se văd pe alocuri scurte digitații intercelulare, reprezentând de fapt un citoreticul dens, între elemente hipertrofiate globuloase.

Asemenea aspecte sunt extrem de instructive în vederea diagnosticului diferențial cu metastaze carcinomatoase, de care diferă printr'o polimorfie caracteristică, deși limitată. In plus, același aspect se găsește la unele retotelii și retocite hipertrofiate situate extrasinuzal, în țesutul limfatic compact din vecinătate.

Clinic, sindromul acesta se poate găsi în ganglionii regionali ai unor cancere ulcerate (ganglionii fiind însă liberi de metastaze), în mastita resorbtivă, etc.

Prin urmare, această formă de hiperplazie reticulo-histiocitară din sectorul limfoid arată arhitectura accentuată prin lărgirea sinurilor pline cu elemente histio-monocitoide.

Retocitoza limfadenică extrasinuzală. Hiperplazia interesează retocite izolate sau în mici grupe, aflate în plină massă limfocitară, dincolo de litoralul canalizării sinuzale, deci în foliculi, în țesutul fundamental, în cordoanele medularei.

Din cito-reticulul aflat în massa limfocitară devin mai aparente elemente hipertrofiate, cu nucleu mai voluminos, veziculos, cu nucleol mare și membrană nucleară mai evidentă. Cromatina este cantitativ aceeași, dar împrăștiată (prin exces relativ de carioplasmă), cu aglomerări lângă membrană sau spre centru. Citoplasma este de obicei hialină, uneori cu incluzii fagocitare sau simple vacuole, rareori granulară (în jurul nucleului). Pe alocuri se găsesc retocite încă mai mari, cu 2—3 nuclei, sau chiar gigante; uneori celulele sunt grupate apropiat, formând cordoane dense, discontinue, sau stratificări. Prezența acestor retocite mari rupe omogenitatea masselor limfocitare; la obiectivul slab pot să apară ca un gol în massa limfocitară compactă. Rezultă un aspect oarecum asemănător cu cel al zonei germinative a ovarului la nivelul ovocitelor. Masivul limfocitar apare ca ros de molii.

Ca dovadă a unei capacități funcționale vizibil sporite, aceste retocite mari arată des macrofagie. Elementele mari și cele gigantice sunt foarte susceptibile de carioliză.

In studiile clinice și experimentale, aceasta este forma cea mai frecvent întâlnită; ea este mai totdeauna urmată de remisiune spontană dacă dispare cauza iritativă.

Scanned with OKEN Scanner

Prin urmare, această formă de hiperplazie este însoțită de un desen atenuat prin rarefierea masivelor limfocitare, care capătă un aspect caracteristic, cu ochiuri clare.

Reto-histiocitoza foliculară. Leziunea este limitată la centrul folicular, care apare mai clar, căci elementele retocitare și histiocitare (cu sau fără funcții macrofagice) predomină asupra limfoblaștilor și limfocitelor mijlocii. Acesta este gradul cel mai ușor de realizat, credem, pentrucă retoteliile din jurul capilarelor sanguine centrofoliculare se găsesc, prin chiar această conexiune, hematogenă, în stare de permanentă reactivitate crescută. Imaginile de clarificare foliculară au fost interpretate fie ca modificări germinative, fie ca patologice, dar este mai just să fie considerate ca leziuni prosoplazice de adaptare și reconstruire.

S'au făcut numeroase studii asupra leziunilor ganglionare în infecții, imunitate, intoxicații, iradieri, etc. In cadrul imunizării experimentale, pe măsură ce crește titrul de precipitine, Cantacuzino a notat „prezența unor celule care nu aparțin seriei limfocitare".

Hiperplazii endoteliale limfadenice. Staza cronică inflamatorie poate determina leziuni și aspecte hiperplazice, desvoltându-se în sinuri elemente mari, late, cu limite nete, alungite sau poliedrice, cu nuclei mari veziculoși hipercromatici. Elementele acestea se deosebesc ușor de cele epiteloide din tuberculoză, limfogranulomul malign, etc. Aspectul lor este uneori pseudopolipos.

Corelații anatomo-clinice. In asemenea împrejurări este evident foarte greu și credem inutil de a stabili o clasificare strict morfologică pe tipuri și subtipuri, deosebind toate asociațiile posibile de forme retocitare mari ori mici, histiocitare, limfoblastice, fibropare, macrofagice, având o topografie foliculară, sinuzală sau centrală.

Polimorfia reacțiilor reticulare este remarcabil de mare, iar patologistul trebue să ia act de varietatea cito-histologică realizată, considerând-o ca o etapă, ca un reper, dar nu ca o entitate.

Dimpotrivă, se manifestă uneori o tendiță de a izola noi unități morbide, precum :

a) reticuloza sinuzală primitivă cu icter și anemie progresivă, sfârșit letal (Debenedetti și Florentin, 1931);

b) reticuloza sinuzală histiocitară gigantocelulară, descrisă de Wolbach (1911) și alții;

c) reticuloza foliculară limfoidă (Brill, Baehr și Rosenthal, 1925) care evoluează ca și reticulo-endotelioza foliculară fibrilară gigantocelulară (J. Ross 1933), cu ciroză, anemie, adenopatie și splenomegalie; evoluția este cronică. La adulți apar, terminal, purpură, icter, anemie cu leucopenie;

d) reticuloza medulară nediferențiată (sau reticulo-celulară) se manifestă la copil, cu stare tifică și evoluție acută în circa 6 săptămâni; la adulți evoluție mai lentă; adenopatia este generalizată; se găsesc celule reticulare mari și macrofage, fibrile sporite în regiunea medulară a ganglionilor limfatici (Oberling și Guérin, 1934);

e) reticuloza medulară histiocitară sau

f) prohistiocitară (Robb-Smith, 1938);

g) sau poate forme atipice de limfogranulom malign (Scott și Robb-Smith, 1936); în toate aceste din urmă forme se găsesc deseori celule gigante de diferite tipuri.

Scanned with OKEN Scanner

Toate aceste încercări de a stabili noi tipuri și noi tablouri morbide, punând în paralel tabloul citologic față de cel clinic, sunt cât se poate de instructive. Dar ele se bazează până acum pe puține cazuri și chiar par să prezinte exemplare destul de rare, așa încât fiecare caz nou publicat cere o modificare a clasificării.

Sectorul mieloid

Dintre leziunile amintite pentru ganglionii limfatici, în punctiile osteo-medulare se pot identifica doar retocitoze hiperplazice simple. Nu se știe încă în ce măsură sunt ele limitate la măduva oaselor, dar probabil că examene simultane de măduvă, limfoganglioni (din diferite grupe), splină și ficat vor arăta că reacțiile sistematizate sunt mai frecvente decât cele izolate. Deocamdată vor fi prezentate unele observații care privesc mai ales măduva oaselor.

Hiperplazii regenerative de retotelii, deci în înțelesul de matcă, apar în anemiile regenerative normo-, macro- sau megaloblastice, în icterul hemolitic, etc. Hiperplazia este proporțională cu deficitul eritrocitar și cu capacitatea plastică a sistemului fiziologic al țesutului conjunctiv. Se găsesc, așa cum arată Vlados, Dulțin și alți autori sovietici, ca și Ferrata, retotelii tinere, cu treceri spre promegalo - și proeritroblaști, confirmând rolul retoteliilor ca țesut matcă al seriei roșii. In agranulocitoză, în perioada de amelioare, și în panmieloftizie, Heilmeyer a găsit, la fel, imagini de trecere spre seria granulocitară cu oxidaze. Aceste imagini de treceri confirmă unicismul hematologic afirmat de Maximov împotriva școlii Ehrlich.

Asemenea hiperplazii secundare s'au mai găsit în unele infecții acute și cronice, ca febra tifoidă, bronhopneumonie, sifilis, tuberculoză, diverse stări septice, reumatism, melitococie, limfoporadenie, limfogranulom maling, ciroze, pojar, febră ganglionară, scarlatină, etc. Răspunsul este bine definit, căci sporesc plasmocitele retocitare, care trec și în sânge, unde ajung la 18% (M. Ciucă; Markoff; Rohr; Heilmeyer).

Se mai cunosc retocitozele evoluate, prezentând diferențieri multiple spre seria mielocitară, limfocitară, eritrocitară. Lübbers le numește poliblastice, denumire nepotrivită, deoarece poate preta la confuzii cu noțiunea de poliblast Maximov, noțiune foarte importantă în descifrarea leziunilor inflamatorii.

Trombocitoblastoza (Hagio, 1939) mai interesează însă, în afară de măduva oaselor, ganglionii și timusul, apărând megacarioblaști. Arinchin a găsit cazuri cu 2 000 000 — 2 500 000 trombocite în sângele periferic, iar în măduva sternală, o hiperplazie de 15 — 20 ori peste normal a megacariocitelor, care dela 0,2% ajung la 3 — 4%; clinic evoluează cu febră mică, cefalee, astenie, constituind o formă specială de leucemie (Arinchin).

Anemiile cu osteoscleroză (tip infantil Albers-Schonberg; tip adult Hueck-Assmann) țin, patogenetic, fie de o hiperplazie ușoară, comprimând țesutul medular, fie de o distrofie a acestuia din urmă. Fapt este că diferențierea spre osteoblaști este hiperactivă, îngroșând osul, iar cea hematopoietică apare deficitară, producând eritrocite meiopragice.

Problema patogenică, astfel pusă, nu cuprinde însă toate faptele, deoarece seria granulocitară nu suferă la fel cu cea eritrocitară. Această

discrepanță indică condiții mai selective. In orice caz, aci se vede o deviere în prosoplazia osteo-medulară.

Tumorile cafenii, ca și celelalte leziuni din osteita fibrochistică generalizată, reprezintă manifestări distrofice și displazice întâi ale țesutului reticular medular, apoi ale vaselor și osului spongios ori compact, cu fibroză reziduală (sau de remaniere).

Sunt mai frecvente leziunile de sporire a spațiului medular, corespunzând hiperplaziilor reticulare și modificărilor consecutive. Astfel, țesutul osos spongios și chiar cel compact sunt înlocuite cu noduli sau împânziri difuze retocitare în limfogranulomatoza malignă ori benignă, ca și în retotel-sarcoame ori retosarcoame.

Sectorul splenic

Pentru acest sector se impun deopotrivă rezervele exprimate cu privire la sectorul osteo-medular.

Procese e hiperplazice, detaliate mai înainte cu privire la limfoganglioni, își au analogiile lor strânse în pulpa albă splenică. Reacțiile din aceste două formațiuni, ca și restul sistemului fiziologic al țesutului conjunctiv, evoluează sau nu paralel cu alte sectoare, ca dată de apariție, intensitate, durată. Procesele din măduva roșie își au analogii calitative cu cele din pulpa roșie splenică, dar cantitativ evoluează în sens invers, dat fiind antagonismul mielo-splenic.

Reacțiile proprii ale splinei, adică deplasările locale de echilibru dintre cordoanele retocitare perisinuzale și corpusculi sau tecile periarteriale sunt mult mai puțin cunoscute, materialul de studiu fiind mai sărac (atât punctiile, cât și materialul chirurgical), iar comparația cu materialul experimental este greu de fructificat.

Hiperplaziile splinei — dacă nu exclusive, dar cel puțin dominante — sunt și ele rare.

Borisova (1903) a dovedit că splenomegalia în stări etichetabile ca sindrom Banti este de fapt o reticulo-endotelioză. Perspectivele acestei noi interpretări au fost un început de cale nouă, deschisă acum jumătate de secol.

Fără a intra în detalii prea particulare, se poate aminti că Fingerland și Rychetnick (1939) dela Hradec Kràlové descriu și figurează leziunile din splină, în boala denumită de Brill, Baehr, și Rosenthal (1925) „mare hiperplazie generalizată a ganglionilor limfatici și a splinei". La o femeie de 62 ani splina cântărea 2 kg datorită unei extraordinare hiperplazii a foliculilor limfatici, ajungând la un diametru de 1 — 4 mm. Se constatase înainte de extirparea splinei o leucopenie la 1 350, care a dispărut apoi. Revăzută după 6 ani dela intervenție, bolnava prezenta o stare bună.

Această hiperplazie foliculară din splină și ganglionii limfatici, întâlnită în vreo 45 cazuri de diferiți autori, poate fi uneori asociată cu o leucemie limfoidă, mai ales când s'a produs o transformare neoplazică.

Alteori, cum am observat pe material uman sau comparat, leziunea este eminamente reacțională, tranzitorie și nespecifică.

Rolul sistemului fiziologic al țesutului conjunctiv în imunitate a fost dovedit experimental de Sigmund.

Scanned with OKEN Scanner

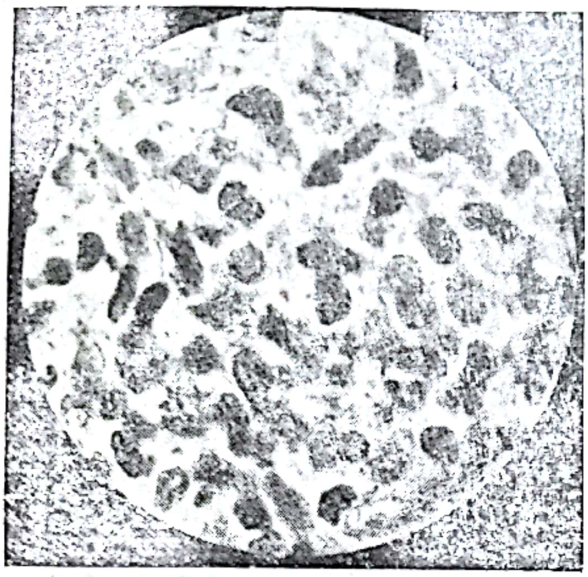


Fig. 1. Caz P. I. Reticuloză hepatică.

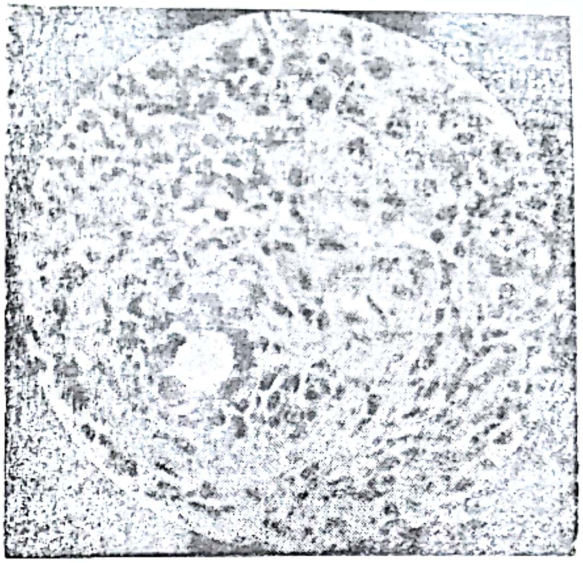


Fig. 2. Idem. Infiltratul hiperplazic disociază periferia lobulilor hepatici.

În cercetări experimentale personale am găsit imagini cu totul asemănătoare în urma unor injecții cu iritanți chimici (1933). Splina arată foliculi cu enormi centri clari, unde apar elemente carminofile, mitoze, nuclei tineri cu diferențieri spre limfoblaști, etc., ca și aspecte de reactivare a tecilor din jurul arterelor penicilate și a retocitelor fibrilare din mantaua parvo-limfocitară. Aceasta dispare fiind înlocuită cu retocite și histiocite care se înmulțesc atât centrifug, dinspre centrul clar, cât și centripet, dinspre periferia foliculilor pulpei albe. Masele limfocitare iau în cursul clarificării un aspect caracteristic, ca mâncat de molii.

Retocitoze reacționale au fost de altfel citate în cazuri extrem de variate; amintim numai cea experimentală din boala lui Aujeszky sau cea survenită în urma aplicării vaccinației B. C. G. la copii (C. Vasilescu și S. Petrescu, 1939).

Splenitele parazitare, în special cele tropicale, ca și splenomegaliile din ciroze, sindromul Banti și alte splenopatii, arată o participare predominantă a pulpei roșii, unde, datorită funcției de rezervor sanguin, se poate ajunge în mod patologic la o stază cronică, care duce în cele din urmă la fibroză.

Tempka și Kubiczek, ca și Pittaluga, Introzzi, Emile-Weil au găsit pe biopuncturi în hiperplazii diverse: 1) elemente reticulare comune care pot fagocita și atrocitează constant; 2) elemente reticulare cu evoluție plasmocitară care nu fagocitează niciodată și nici nu atrocitează; 3) elemente endoteliale, amintind întocmai elementele corespunzătoare din măduva sternală; 4) retotelii descuamate cu evoluție monocitoidă.

Sectorul hepatic

Participarea elementelor stelate endocapilare, cât și a celor reticulate pericapilare, este bine cunoscută în diferitele aspecte patologice din sectoarele reticulo-endoteliale precedente.

Biopuncturile hepatice vor trebui să aducă mai multe documente în probleme de hematologie decât până acum, complectând datele necropsice şi de patologie comparată.

Periportal intervine o reactivare a elementelor retocitare şi histiocitare, cu celule adventiţiale şi glissoniene, în cursul proceselor iritative, ca şi în imunizare (aşa cum am amintit pentru splină). Mai intervin şi retoteliile intralobulare, prin hipertrofie şi hiperplazie cu tendinţă la descuamarea elementelor stelate, kupfferiene, pericapilare. Epstein a semnalat aci macrohistiocite megacariocitoide, dar mai deseori plasmocitare, cu hiperbazofilie, al căror rol în imunitate se cunoaşte. Bineînţeles, procesul este generalizat pe tot sistemul fiziologic al ţesutului conjunctiv din organism.

Sectorul histio-adventiţial

Rămân de precizat legăturile dintre elementele retocitare şi histiocitare extravasculare şi aşa zisele boli mezenchimale ca boala serului, periarterita nodoasă, boala Socolschi-Bouillaud, eclampsia, aşa cum sunt concepute aceste boli mezenchimale de către Vortel, dela Hradec Kràlové. Rămâne de văzut mai ales întrucât apariţia şi evoluţia acestor boli depind de anomalii ale comportării — în sensul lui Bogomoleţ — ale sistemului fiziologic al ţesutului conjunctiv sau numai de modificări ale permeabilităţii vaselor şi elementelor conjunctivului adult (fibre colagene).

Elementele retocitare şi histiocitare adventiţiale şi periadventiţiale pot prolifera realizând leziuni *neuro-reticulare* ca cele descrise de Roussy.

Inflitraţii *meningeale* se constitue în reticuloza aleucemică (Cazal), în mycosis fungoides (Moncorps şi Berger), în lipoidoze reticulare, în limfogranulomatoze. Nevraxul suferă compresiuni mecanice prin leziunile osoase mai mult ori mai puţin confirmate.

In sectorul limfadenoid al *tubului digestiv* se pot găsi reticuloze aleucemice observate şi de Titu Vasiliu, sau leziuni de limfogranulomatoză benignă sau de retotelioze sistematizate, care macroscopic prezintă deseori un aspect ulcerativ, simulând un cancer gastric, duodenal, intestinal. Glandele salivare sunt interesate simetric în caz de limfogranulom malign, limfogranulom benign sau în alte reticuloze, împreună cu glandele lacrimale, putându-se produce aspectul de sindrom Mikulicz.

Sistemul fiziologic al ţesutului conjunctiv din *diferite ţesuturi şi glande* participă la diferite retocitoze, retotelioze simple ori canceroase, ca şi în limfogranulomul malign sau benign, în leucemii şi aleucemii, mycosis fungoides.

In *glandele mamare*, Titu Vasiliu a notat tumori bilaterale cu structuri reticulate radiosensibile.

Testicului, ovarele, tiroida, suprarenalele prezintă uneori leziuni de limfogranulomatoză malignă.

Sectorul pulmonar participă cu leziuni mai mult ori mai puţin întinse în reticuloza din limfogranulomul malign ori benign (aci ca noduli mieloizi vizibili radiologic). Hiperplazia zisă reticulobuloasă (Marie şi alţii) corespunde unui emfizem asociat cu alveolită şi perialveolită tuberculoasă.

Sectorul muscular nu este suficient studiat. In dermato-neuromiozită (cu Spârchez, Bandu şi Carnaru, 1948), ca şi în reumatismul muscular acut (cu Dinischiotu şi alţii, 1934), am arătat o participare importantă a elementelor histiocitare locale. Dermatomiozita este o reticulo-granulo-

matoză cutanată și musculară, după studii mai recente (Gravillot), cu formare de elemente histiocitoide și limfoblaști (sau limfocite atipice).

Limfogranulomatoza benignă, la nivelul localizărilor sale musculare, arată participarea aceloraşi elemente.

In pigmentarea progresivă a pielei se găsesc: *a*) neoformație vasculară, uneori angiomatoasă, alteori nulă; *b*) infiltrat perivascular cu limfocite, histiocite și epiteloide; *c*) pigmentare.

Această boală a fost trecută deasemenea printre reticuloze de către Cazal. Motivarea nu pare suficientă, deoarece neoformația vasculară pornește dela vase preexistente și nu dela retocite și histiocite extravasculare nediferențiate (dela retocitul oligodentritic), iar endoteliile capilarelor cutanate nu fac parte din reticulo-endotelii. Nu există probabil boală în cursul căreia să nu intervină o hiperplazie de histiocite și limfocite sau, în sensul lui Maximov, poliblaști limfoizi și histioizi.

Etape regionale și pluriorganice

Aceste etape arată net tendința la sistematizare. Dacă se admite că aspectele precedente sunt mai mult ori mai puțin localizate la anume grupe ganglionare, prin simplu examen clinic, precizarea aceasta este mult mai greu de obținut decât experimental sau necropsic. Pentru cuprinderea problemei sunt necesare examene simultane ale diferitelor sectoare hematopoietice și ale sângelui periferic. Astfel, cazurile mai vechi, deși pun probleme, nu le pot rezolva tocmai din lipsa cunoașterii eventualelor leziuni concomitente.

In stările alergice, boala serului (Toma V. Ionescu și Crăciun, 1924), unele intoxicații, se pot produce unul sau altul din aspectele mai sus amintite. Dar am găsit reticuloză foliculară cu sinciţiu retocitar în cazuri clinice de poliadenopatii, alături de leziuni difuze de retotelioză, ocupând sinuri mult dilatate și înlocuind masivele limfocitare (Crăciun și Caffé, 1933) și experimental după raze X, ca o acțiune generală pe organism. La fel am găsit leziuni foliculare cu cito-reticul lax ori strâns și cu forme histioblastice ori limfoblastice, după acțiunea gudronului asociat cu diferiți alți iritanți (1934).

Mecanismul de producere al acestei leziuni este probabil o distrugere a limfocitelor mijlocii, rămânând celulele reticulare care proliferează consecutiv mai intens ca endoteliile și fibrocitele.

Ca exemplu se poate aminti un caz de intoxicație profesională cu nitroglicerină cianhidrică survenită la un bărbat de 37 ani; s'a produs o puternică anemie secundară incurabilă (cu 2 400 000 eritrocite, 35% hemoglobină și o valoare globulară 0,46), care a dus după 7 ani la moartea bolnavului. Necropsia arăta o reticuloză hiperplazică, dar și cu acumulare de grăsimi neutre și lipide birefringente în splină și în numeroși ganglioni limfatici. Existau antecedente de tuberculoză și sifilis.

Etape generalizate sistematizate

A. Borisova (1903) are meritul de a fi dat o nouă orientare în cunoașterea displaziilor sistemului fiziologic al țesutului conjunctiv. Studiul său asupra acestor boli de sistem a dovedit pentru prima oară că în ficat și

în splină se pot identifica hiperplazii simple coordonate ale elementelor care apoi au fost identificate ca retotelii.

O asemenea extindere înseamnă că pe lângă adenopatia generalizată mai participă diferite alte formațiuni limfoide: amigdale, foliculi ai mucoasei digestive și respiratorii, pulpa albă splenică, etc.

Din cadrul limfadenozelor aleucemice s'a separat noțiunea unei hiperplazii reticulo-endoteliale pure de sistem, fără participarea parenchimului hematopoietic (limfocite, mielocite, etc.).

Retocitoze și retotelioze aleucemice nediferențiate

Reticuloza aleucemică înseamnă o hiperplazie a elementelor retocitare-histiocitare extravasculare fără diferențieri.

La concluzii clare și bine definite ajunge O. Bâcova din Leningrad, în 1928. Studiul său reprezintă o etapă dintre cele mai fertile. La cazul pe care l-a studiat în mod metodic, autoarea constată o proliferare de același tip în ganglionii limfatici, amigdale, splină, ficat, suprarenală, țesut gras perisuprarenal și subepicardic, măduva oaselor, sternală și femurală. Pachetele ganglionare erau mărite până la 5 × 3,5 cm; splina măsura 18 × 13 × 6 cm. Ficatul nu era mărit, dar avea desenul șters. Fixări și colorări speciale arătau că celulele hiperplaziate erau elemente mari, clare, cu siluetă variată, cu nucleu rotund sau ovoid, rețea cromatiniană fină și nucleoli mici, citoplasmă palidă, conținând deseori eritrocite și pigment feruginos. Funcția lor fagocitară și relațiile lor strânse cu fibrele argentafine precolagene, forma și aranjamentul lor, le arătau a fi elemente reticulare mărite și hiperplaziate. In plus, s'au observat multe elemente nediferențiate, rotunde, cu citoplasmă net bazofilă, nucleu rotund și nucleol voluminos, pe care autoarea le identifică, după aspect și colorare, ca elemente matcă. Ele formează uneori noduli care, crescând, comprimă țesutul vecin, ce ia aspect stratificat la periferie.

Sunt frecvente formele de trecere între elementele de tip reticular și celulele matcă (hemocitoblaști). In plus, se mai văd limfocite mici, plasmocite, mastocite, macrofage încărcate cu eritrocite și pigment feruginos. Rețeaua argentafină apare deseori ruptă; proliferarea aceasta înlocuește țesutul normal local.

La fel se prezintă leziunile în măduva oaselor, splină, ficat, etc., structurile reticulare fiind însă mai evidente în splină și în măduva oaselor.

Endoteliile sanguine și limfatice nu participă la procesul hiperplazic.

In suprarenale, elementele hiperplaziate sunt așezate pericapilar și perivascular, arătând deci că sunt elemente adventițiale. La fel în plămân și sub epicard.

De notat că țesutul limfatic, precum și cel mieloid, ajunge la atrofie, ceeace corespunde anemiei de 2 300 000 eritrocite și leucopeniei marcate din timpul vieții (1 800—1 000 leucocite), cu neutropenie relativă și absolută, cu limfopenie absolută, cu elemente histioide în sângele periferic și numai cu monocitele relativ și absolut păstrate.

Bâcova a pus diagnosticul clinic de reticuloză aleucemică, bazat pe limfadenie fără periadenită, splenomegalie, leucopenie și limfopenie cu „monocitoză", evoluție lentă. Prin urmare, mărirea ganglionilor și a splinei nu era datorită unei hiperplazii de țesut limfatic, acesta fiind inac-

Scanned with OKEN Scanner

tivat (dovadă limfopenia), ci a fost atribuită pe drept unei hiperplazii reticulare, cu înlocuirea formațiunilor limfadenoide. Această hiperplazie nu era malignă, dată fiind evoluția lungă și lipsa periadenitei. Tabloul hematologic excludea o anemie megalobastică, iar agranulocitoza terminală a fost interpretată ca secundară și nu primitivă, explicând-o prin înlocuirea măduvei hematogene cu proliferarea reticulară.

In ceeace privește hipoglobulia, normoblaștii erau frecvenți în tot țesutul osteo-medular, ceeace excludea existența unei panmieloftizii. Dar desele figuri de picnoză și cariorexă în normoblaști, ca și întinsa eritrofagocitoză, explicau anemia, pe de o parte prin defectuoasa și diminuata regenerare hematică, iar pe de altă parte, printr'o distrugere mărită.

De reținut și faptul că această reticuloză sistematizată interesa nu numai organele limfo-hematopoietice, dar și regiunile cu țesut adventițial funcțional sinergic, ca atmosfera conjunctivă perivasculară.

Caracteristică este evoluția elementelor reticulare hiperplaziate: unele rămân în țesut, iar altele se liberează, devenind fie macrofage, fie elemente matcă în sângele periferic. Ele au o triplă origină, provenind fie din elementele reticulare (cu forme de trecere), fie din cele adventițiale, fie din propriile diviziuni.

Prin urmare, diferitele serii ale limfo-mielopoiezei erau disociate și deci electiv atinse, dovedind caracterul sistematizat al bolii. Totodată, creșterea infiltrativă și trecerea în sânge o făceau pe Bâcova să interpreteze cazul său ca îndrumându-se spre o leucoză, deci în trecere spre o leucemie cu celulele matcă, în sensul lui Schilling.

Bineînțeles că diagnosticul de reticuloză aleucemică nu se poate pune fără hematologie și puncții sternale, dar mai ales fără o verificare necropsică. Se mai pot aminti și alte cazuri demonstrative.

Caz II Bâcova 1934, cu adenopatie, splenomegalie, febră 39—40°; leucocite 4 600, cu 84% monocitoide cu granule azurofile. Evoluție letală în 2 luni. La necropsie: hiperplazia retoteliilor în ganglioni, splină, măduva oaselor, ficat, amigdale. Multe celule matcă în măduvă.

Cazul Lellerer: copil de 6 luni; boala începe cu exantem papular mic, hemoragic; după câteva săptămâni apar semne de septicemie, febră, otită medie supurată; moare după alte 50 de zile prezentând flegmoane la ceafă, axile și inguine. Adenopatii multiple. Hemograma arată: hemoglobină 65%; 5 600 000 eritrocite cu valoare globulară = 0,30; leucocite 26 000, cu 65% neutrofile; 25% limfocite; 10% monocite. Necropsia arată: bronhopneumonie, hemoragii în seroase; ficat și splină mare, foliculi intestinali și ganglioni mezenterici normali, adenopatie multiplă cu noduli hemoragici. Siewe a descris tabloul clinic.

Microscopic: intensă hiperplazie difuză sistematizată a tuturor retoteliilor cu formare de macrofage, în splină, ficat, ganglioni limfatici, foliculi intestinali, măduva oaselor, adventiția vaselor cutanate și hepatice.

Diagnostic: reticuloză aleucemică consecutivă unei septicemii otogene cu supurații multiple la distanță.

In cazul Parks, cu mărirea ficatului, splinei și ganglionilor, s'a găsit hiperplazia atipică a celulelor endoteliale din splină, măduva oaselor, ficat, ganglioni și testicuii. La 6 200 leucocite erau 48%—88%—70% elemente care au fost interpretate de Naegeli ca mieloblaști atipici, iar de Heilmeyer ca celule reticulare (retoteliale?).

Alte cazuri au arătat localizări în plămân, în amigdale, în tubul digestiv, în timus, suprarenale, testiculi, ovar, dar mai deseori în piele.

Cazul Creveld și Ten Porten (la o fetiță de patru luni) arată că procesul începe din sinul marginal în ganglioni, din tecile limfadenoide periarteriale în splină și perivasculare în ficat. Mai erau noduli cu aceeași structură în plămân, ca și în timus, unde neoformația nu mai corespundea cu nimic țesutului timic.

Cazul studiat de Titu Vasiliu: 47 de ani; de 3 săptămâni dureri articulare și hepatice; icter ușor, urini roșii, febră până la 39°; leucocite 10 000, eritrocite 2 600 000, hemoglobină 75%; trombocite 80 000; coagulare 22'; sângerare 55'; V.S.E. = 70 mm/1 h și 120 mm/2 h; Takata-Ara negativ; azot ureic 3,1 mg%. Moare după alte 10 zile. La necropsie, splină 800 g, ficat

2 200 g. Noduli de retotelioză în mucoasa stomacului, rinichi, ganglioni limfatici. Diagnostic: retotelioză aleucemică cu evoluție letală.

Cazul studiat de Lupu și *Brauner*: 48 ani; de 8 luni artralgii subfebrile; de 3 luni prurit și peteșii; leucocite 24 000 cu 30,1 % „reticulo-endotelocite" și 1 % monoblaști, etc., eritrocite 3 700 000; hemoglobina 75 %; valoarea globulară 1,01; sângerare 4'. La necropsie: amigdalită ulceroasă, splina 1 900 g cu noduli; ficat 2 900 g; hipertrofia foliculilor mucoasei intestinale. Microscopic se găsește în aceste organe o hiperplazie de celule cu aspect reticular; în plus, măduva oaselor mai arată o hiperplazie a endoteliilor vasculare.

Retocitoze și retotelioze aleucemice diferențiate

Rareori retocitozele hiperplazice simple netumorale sistematizate prezintă numai tipul retocitar sau retotelial.

Examinând cu atenție diferitele sectoare, folosind fixări și colorări sau impregnări adecvate, se găsesc totdeauna și elemente diferențiate derivate din elementele retocitare și histiocitare extravasculare.

Pe un material relativ întins am ajuns la concluzia că elementul cel mai des întâlnit este un element liber, mobil, independent, cu contur net delimitat al citoplasmei, care este clară, capabilă de fagocitoză și biocromofilie, dar în grad inegal; nucleul este clar, variabil ca formă. Elementul nu pare legat de fibrile. Aceste caractere îl arată ca un histioblast sau histiocit tânăr. Este deci vorba de o *reto-histiocitoză aleucemică*. Această diferențiere de histiocite și prohistiocite într'un ganglion limfatic, în foliculi, în pulpa splinei, în amigdale, reprezintă credem un proces abortiv, în sensul că nu se ajunge la o histiocitoză distinctă. Fiziopatologic, însă, faptul înseamnă că incitațiile neurotrofice primite de către sistemul fiziologic al țesutului conjunctiv realizează întreaga constelație de factori necesari și suficienți pentru hiperproducția de forme histiocitare și nu de alte forme.

Printre retocite se întâlnesc relativ deseori limfoblaști și limfocite, risipite sau în grupe mici. Acest tablou corespunde unei reto-histio-limfocitoze aleucemice.

Reto-mieloza aleucemică reproduce în serie doar elemente mieloide tinere: mieloblaști, micromieloblaști și elemente riederiforme.

Angio-histio-reticuloze s'au descris în nevrax (Roussy-Oberling), ficat, splină, ganglioni limfatici, măduva oaselor, etc.

Titu Vasiliu descrie într'un caz noduli în rinichi și pericard, amintind proliferările din mycosis fungoides.

După Bâcova (1929) se pot împărți reticulozele:

a) după evoluție: *cronice*, cu anemie secundară intensă, leucocitoză normală sau ușor sporită și neutrofile sub 80 %; *acute*, cu aspect de septicemie, tendințe hemoragice, ficat și splină mărite;

b) după proveniență tisulară: *endotelioze pure*: cazurile Pentmann 1915, etc., *reticuloze pure*: cazurile Cistovici și Bâcova 1928, Barancic, Bâcova 1929; Roussy-Oberling, etc.; *reticulo-endotelioze*, care sunt cele mai frecvente, unele fiind leucemice (Reschad și Schilling 1913, Merklen și Wolff 1927, iar altele fără răsunet sanguin, precum cazul Arinchin (1926) cu o reticuloză monocitară aleucemică.

Granulomatoze

Aceste aspecte nu intră în reticulite, nici în reticuloze. Le amintim numai pentru diagnosticul diferențial.

Scanned with OKEN Scanner

Granulomatozele, ca procese hiperplazice cu polimorfie patognomonică, sunt proprii țesuturilor hematopoietice, acestea formând:

a) stromă specifică retotelială și histiocite cu derivatele lor, plasmocite, macrofage, lipofagocite, celule gigante, etc.;

b) parenchim specific cu limfocite, granulocite;

c) stromă banală cu fibroblaști și neovase.

Există granulomatoze inflamatorii specifice (minuțios studiate de Victor Babeș). La edificarea acestora pot participa și alte elemente tisulare decât cele retocitare și histiocitare. Astfel, tuberculul miliar se formează în bună parte pe seama endoteliului capilarelor din rinichi, epiploon, encefal, dar și cu participarea histiocitelor (contingentul local), limfocitelor și monocitelor (contingentul hematogen), fapte confirmate și pe culturi de țesuturi de soții Lewis.

Există apoi granulomatoze inflamatorii banale nespecifice, precum și unele tablouri nosologice cu totul deosebite, ca limfogranulomul benign sau malign (vezi § VI).

Hiperplazia micro- sau macronodulară din limfogranulomatoza benignă (Schaumann 1914, Boek 1899) interesează mai multe grupe limfoganglionare, uneori amigdalele, splina, ficatul, plămânul, scheletul („osteopatie chistoidă multiplă"), glandele salivare și lacrimale; excepțional: mamelă, intestin, rinichi, miocard, etc. Leziunea se datorește unei hiperplazii a elementelor retocitare și histiocitare cu formarea de elemente epiteloide. Nodulii sunt avasculari. Și aici a fost remarcată o formă specială de turburări, în sensul unei modificări de reacție a terenului.

Se mai pot aminti în vederea diagnosticului diferențial leziunile din *mycosis fungoides*, unde este importantă participarea histiocitelor și derivatelor lor, dar și a leucocitelor și fibrocitelor, după stadiile evolutive. Este deci o granulomatoză, care nu face parte dintre reticuloze.

Hiperplazii (sistematizate) ale parenchimului hematopoietic

In ochiurile rețelei de elemente retocitare și histiocitare se găsesc elemente blastice de toate tipurile (eritroblastice, limfoblastice, etc.). Hiperplaziile lor reprezintă diferențieri impuse de nevoile de adaptare ale organismului sub conducerea centrilor din marile emisfere cerebrale. Diferitele patobioze corespunzătoare imprimă deci astfel sistemului fiziologic al țesutului conjunctiv anume excitații. Răspunsul sistemului fiziologic al țesutului conjunctiv este triplu, așa cum a arătat Arinchin prin:

1. variații numerice absolute și relative ale tuturor elementelor figurate din sângele periferic și eventual forme derivate, ceeace reiese din mielo-spleno, adeno- și hemograme;
2. maturarea lor normală sau nu;
3. diabeză deosebită prin hemograme comparative.

Sistemul fiziologic al țesutului conjunctiv răspunde deci prin elementele matcă retoteliale. Problemele de filiație hemo-leucocitară s'au rezolvat astăzi în sensul unicismului afirmat cu tărie de Maximov și școala sa, unicism în prezent universal adoptat, dar ca unicism moderat, așa cum au arătat Criucov și alții. Fenomenele patologice de bază rămân deci comanda neurotrofică și răspunsul hematopoietic, leucopoietic sau hemoleucopoietic. Acest răspuns se efectuează cu adaptări fizio-structurale monomorfe (de exemplu, eozinofilia) sau plurimorfe (de exemplu: criza

Scanned with OKEN Scanner

reticulocitară plus deviere la stânga a formulei leucocitare în anemii normoblastice regeneratoare după Vlados și Dulțin).

Sinergismul dintre sistemul fiziologic al țesutului conjunctiv și sânge se poate cerceta an tomo-clinic și cito-histologic. Stricta conlucrare a diferitelor sectoare se poate manifesta ca hiper ori hiposplenie, etc. Insă răspunsul este cel incitat de centrii nervoși superiori și determinat de capacitatea fizio-structurală a organismului ca întreg, deci și al părților sale integrante, după caz.

Hematologia clinică, înțeleasă progresist, adică cito-histiodinamic și nevristic, răspunde la aceste probleme.

Recapitulare

Hiperplaziile reticulare sistematizate au ca punct de plecare discutarea de către Borisova (1903) a trei cazuri zise de sindrom Banti, arătând în ficat, splină, măduvă, aceleași elemente mari, rotunjite, nediferențiate, provenind din elementele locale. Era deci o reticuloză sau o reticuloendotelioză. Publicațiile făcute de Bâcova (1927) și cele consecutive permit următoarea vedere de ansamblu.

Manifestările clinice sunt de primă importanță pentru diagnosticul diferențial.

Debutul este cu astenie, slăbire și lipsa unor simptome precise.

Febra este variabilă:

a) în cazuri cronice sau subacute este intermitentă, ca în limfogranulomatoză, cu sau fără intervale afebrile;

b) în cazuri acute și subacute este continuă, cu oscilații între 36—40° în aceeași zi;

c) febriculă.

Hepatomegalia și splenomegalia se constată de obicei mai târziu la examenul obiectiv; pot fi însă bănuite prin senzațiile de greutate în hipocondru sau epigastru.

Capsula acestor organe este destinsă, consistența fermă; splina poate fi enormă; ficatul este moderat mărit; insuficiența hepatică este tardivă sau absentă.

Hemoragiile sunt prezente în circa 30% din cazurile subacute, și aproape constant în cele acute, sub formă de gingivoragii, epistaxis, eflorescențe cutanate, hemoragii retiniene, gastro-intestinale, etc.

Se pot deosebi: forme acute (circa 25%), evoluând în 6—8 săptămâni, forme subacute (circa 50%), evoluând în 2—12 luni; restul cronice.

Hemograma și mielograma sunt tipice, arătând lipsa unui tablou leucemic sau subleucemic; uneori se găsește granulo penie, alteori monocitoză sau, mai exact, un aflux de forme reticulo-endoteliale atipice, cu nucleu lobat, citoplasmă abundentă și hiperbazofilă, fără granulații.

Prognosticul este în 80% din cazuri fatal, căci radioterapia dă succese trecătoare, iar chirurgia este nefolositoare. Tabloul clinic corespunde celui de leucemie aleucemică. Pe când localizările splenice și ganglionare sunt marcate, cele hepatice trebue decelate, iar cele pulmonare, gastro-intestinale și renale trec de obicei neobservate. Participarea pielei și a nevraxului este excepțională, dar manifestă.

Histologic, reticulozele au fost împărțite în:

1. **Tipul monomorf** (Oberling) arată hipertrofie și neuformare reticulară difuză sau pe grupe și focare. Elementele celulare sunt relativ mari

și clare, cu nucleu rotund sau ovalar, cu bazicromatina dispersată ca grăunți și grunji, oxicromatina relativ abundentă, nucleol unic sau multiplu; se găsesc mitoze, fibrilele argentafine sunt prezente. Distribuția leziunii corespunde la început aspectelor și etapelor pe care le-am amintit, proliferarea devenind apoi difuză, înlocuind masivele limfocitare. Diagnosticul diferențial se face cu reticulosarcomul.

2. **Tipul polimorf** (Bâcova), cel mai vechi cunoscut, diferă de precedentul doar prin aceea că elementele retocitare și retoteliale sunt mai variate, mai inegale, cu colorabilitate diferită, cu descuamare, macrofagie, aspecte histiocitare și monocitoide.

3. **Tipul polimorf cu plasmodii** (Dustin-Weil) diferă de precedentul prin prezența a foarte variate și numeroase sinciții, descrise în special de primul dintre cei doi autori. Aici diagnosticul diferențial trebue făcut cu limfogranulomatoza malignă.

4. **Tipuri asociate.** *Reto-limfoidoze*: evoluează în ganglionii limfatici, alteori în splină, etc. Caracteristică este asocierea locală a hiperplaziei retoteliale cu aceea de limfoblești și limfocite. S'au descris și localizări sistematizate paramieloide, ca în dermatomiozite, dar acestea aparțin de fapt granulomatozelor.

Reto-mieloidoze: preparatele histologice de măduvă, splină, ficat, etc. arată o hiperplazie retotelială cu diferențiere mieloblastică, micromieloblastică și elemente riederiforme.

Reto-megacariocitoza este cunoscută dintr'o singură observație datorită lui Hagio (1939), la o fetiță de 19 luni, care avea în sângele periferic 23 500 leucocite cu 87,6% neutrofile, arătând imagini de trecere dela retocitele din splină și ganglioni la megacarioblești și megacariocite. Diagnosticul diferențial a fost făcut pe datele examenului histopatologic, cu reticuloza sarcomatoasă, megacariocitoza, limfogranulomatoza și histiocitoza.

Reto-eritroblastoza înseamnă diferențierea unei părți din reticuloendoteliile nou formate spre seria roșie. Hiperplazia retoteliilor este fenomenul de bază. Patognomonică este însă oprirea maturării elementelor din seria roșie. Acest caracter face diagnosticul diferențial cu eritroblastozele secundare și simptomatice (de exemplu: după hemoragii intense, etc.), care ajung până la maturarea deplină.

Diagnosticul diferențial se bazează pe:

a) identificarea prezenței histiocitelor, care sunt frecvent întâlnite și se recunosc după neregularități ale nucleului (aspect reniform, incizat, etc.) și după conturul relativ bine definit al citoplasmei. Adaptările sale evolutive duc spre macrofag, plasmocit, poliblast histioid, gigantocite, deci spre celule variate ca dimensiuni, număr și aranjament de nuclei, afinitate tinctorială, etc.;

b) variabilitatea tabloului cito-histologic chiar în același ganglion și dela un ganglion la altul din cadrul aceleiași grupe. Tipurile histologice amintite se pot găsi deci simultan în diferite teritorii. Faptul în sine arată, de acord cu clinica, prinderea succesivă a ganglionilor și progresiunea întregului proces spre fibroza colagenă terminală;

c) fibroza și plasmocitoza, ca și eozinofilia, dacă se asociază cu prezența de neovase, traduc, nu forme aberante de reticuloză, cum crede Cazal, ci un proces cu totul diferit, și anume, o granulomatoză;

Scanned with OKEN Scanner

d) prezența unei încărcări acumulative grase ori lipidice face trecerea dela boala Hand-Schuller-Christian, unde granulomatoza, deci și reto-histiocitoza, au fost identificate ca prim stadiu al procesului.

PROCESE HIPOPLAZICE

Procesele displazice în minus se pare că nu au fost deloc studiate, sau au fost doar incidental pomenite.

Ipotetic se invocă o fragilitate anormală a țesuturilor hematopoietice ca factor de teren. Pentru eritrocite și chiar pentru leucocite, unele măsurători și constatări sunt de acord cu această ipoteză.

Atrofia măduvei oaselor, dela stadiul activ la cel grăsos și dela acesta la cel gelatinos, corespunde unei dispariții a parenchimului mieloid ca primă etapă, iar apoi unei înlocuiri a grăsimii acumulate printr'un coloid albuminos foarte bogat în apă.

Pentru ganglionii limfatici, recent, Crăciun, Pambuccian, St. Niculescu, L. Georgescu, M. Dobrescu (1952) au studiat procese de atrofie grasă și sclero-adipoasă, care transformă retotelii și retocite în lipocite simple sau în lipospongiocite, cu timpul întreg ganglionul ne mai fiind format decât din țesut gras. Dacă lipsește și capsula limfoganglionului, identificarea se mai poate totuși face uneori grație unor depuneri antracotice, etc. Diagnosticul diferențial are de lămurit deci aspecte puțin obișnuite și rareori studiate.

Adenolipomatoza înseamnă extrema încărcare grasă a retoteliilor din limfoganglioni în caz de obezitate.

RETOCITOZE ȘI RETOTELIOZE METABOLICE

Distrofiile elementelor retocito-histiocitare se leagă strâns de procesele hiperplazice, deoarece noi elemente se formează neîncetat, înlocuind pe cele supraîncărcate cu produse metabolice normale și anormale.

Diagnosticul diferențial întâmpină aici dificultăți numai în acele cazuri în care sunt asociate leziuni granulomatoase, ca în boala Hand-Schuller-Christian, asupra căreia discuția este în curs.

Denumirea aleasă pare preferabilă — ca mai puțin angajantă și mai largă — celei de tezaurismoză sau de policorie, acestea implicând anume condiții patogene. Un nume ca boală de acumulare fosfatidică este greoi și lung. Numele lipoidoză monocitară (Cazal) este defectuos, căci pretează la confuzii grave cu monocitul sanguin. Bloom vorbește de histiocitoză lipoidică, etc., deoarece în loc de reticulo-endotelii spune sistem histiocitar. Termenii retocitoză și retotelioză metabolică prezintă avantaje, pentrucă : *a*) se referă la țesutul interesat ; *b*) evită implicări patogenice ; *c*) prin analogie cu nefroza, indică procese metabolice.

Funcțiile metabolice ale elementelor retocitare și histiocitare, atât de importante și de variate, privesc ciclul normal al unor substanțe ca proteinele și lipidele, apoi fierul, calciul, sulful, etc. și efectuează procese complexe biologice ca hematopoieza, hemoliza, imunitatea.

Dela Pick și Epstein se disting trei tipuri de asemenea procese metabolice, după cum se acumulează fosfolipide (sfingomielină), cerebrozide (cerazină) sau colesterol, corespunzând celor trei boli indicate mai departe.

Scanned with OKEN Scanner

Boala Niemann (1914) — Pick (1922)

Este un tablou anatomo-clinic net limitat la prima copilărie, datorit unei simple încărcări fosfolipidice progresive și anume cu sfingomielină. In unele organe se adaugă și colesterol liber în exces. Tabloul clinic ajută esențial la diagnosticul diferențial.

Anatomic, debutul se face din primul an, uneori foarte precoce, cu splenomegalie, apoi hepatomegalie, abdomen destins, adenopatie, anemie, enteriță de putrefacție, deshidratare, paloare specială, uneori chiar o nuanță cafenie a tegumentelor expuse, poate o hemocromatoză. Către finele primului an se produc o oprire în desvoltare, edeme distrofice, ascită.

Manifestările nervoase, tip Höra sau Tay-Sachs, sunt rare, ca și eczema și nodulii cu hiperkeratoză, cu depuneri asociate de lipide și protide; exoftalmia este deasemenea rară.

Mai totdeauna boala interesează copii sub 3—4 ani, fiind excepțională la copii mai mari sau la adulți.

Radiologic apare un aspect miliar prin noduli verificați la necropsie ca lipidici; scheletul este gracil, se găsesc osteoporoză, rahitism.

Hemograma arată leucopenie (când nu există complicații septice), cu limfocite și monocite vacuolizate.

Hemochimia indică exces de grăsimi, cu 700 mg % colesterol liber, predominând față de esterii săi, care scad net (Svalizoboschi și Susterovna, 1929). Nu sunt sporite nici fosfatidele, nici sfingomielina.

Biopsia unui ganglion, sau *biopunctura* hepatică ori splenică arată celule patognomonice (descrise mai departe).

Evoluția este letală, copiii sucombând înainte de a împlini 2 ani, prin epuizare sau boli intercurente.

Necropsia arată: splenomegalie (310 g la un copil de 9 luni, sau 780 g la copil de 20 luni), cu consistență scăzută și nuanță roșietică pe secțiune; ficat mărit, neted, mai consistent, colorație deschisă după cantitatea de colesterol. Apar măriți ganglionii superficiali și profunzi, timusul, foliculii intestinali, etc., toate aceste formațiuni fiind moi, chiar difluente, cu nuanță galbenă citrină sau canar, caracteristică unei lipoidoze fosfatidice. Măduva oaselor arată strii galbene. Este caracteristică „pulmonita" lipidică în focare (Pittaluga). Suprarenala este mărită mult, cu cortex îngroșat. Dispare aproape total grăsimea subcutanată și viscerală.

Necrochimie: în splină, în ficat și ganglioni, fosfatidele ajung dela 4 la 40% prin spor predominant de sfingomielină (20% ponderal după uscare), pe când fosfatidele glicerice (lecitina și cefalina) sunt normale. In ficat colesterolul este deasemenea sporit, dar moderat, însă raportul lui esteric trece dela 3,6/1 (cât e normal) la 45/1, fapt atribuit unui deficit hepatic secundar.

In creier, protagonul cu fracție ridicată de sfingomielină pură crește dela 2 la 7%. Cerebrozidele nu sunt sporite.

Patomorfic, se găsește o enormă acumulare de sfingomielină în celule patognomonice Pick, care sunt clare, mari de 20—60 microni, spumoase, tipic colorate pentru lipide; nucleul este mai totdeauna mic, rareori dublu ori multiplu. Aceste celule provin, în splină și ganglioni, din retotelii și retocite, iar în ficat, din celule stelate situate endo- și pericapilar; oriunde, se pot desvolta din elemente retocitare și histiocitare adventițiale și periadventițiale, așa că pătrund lesne în capilare, arteriole și vene. Leziunea

Scanned with OKEN Scanner

începe cu o vacuolizare fină, egală, creşte până la aspect spumos, şi se termină cu picnoză şi desintegrare spumoasă, fosfatidele fiind foarte hidrofile (Smetana). Simultan se găsesc fagocitare de eritrocite şi acumulări de pigment.

In splină, foliculii conţin puţine celule caracteristice.

In ficat, secundar, participă uneori epiteliile, care se disting prin aspect cuboid şi arhitectură radială în jurul venei centrale. Desintegrarea epitelială duce la retracţii şi scleroză de simplă înlocuire intralobulară, cu neocanale biliare. Nu este o ciroză, ci o scleroză focală, nodulară, pe locul epiteliilor dispărute.

In timus, retocitele corticale şi uneori cele medulare se încarcă cu fosfatide. Suprarenalele arată multe elemente tipice în medulară, complect absente în cortex, şi fosfatidele mult sporite. In plămâni se adună fosfatide în histiocite, sub pleură şi în septurile interlobare şi interalveolare; nodulii pseudobronhopneumonici constau din alveolită cu macrofage pline de fosfatide. In creier, neuroni, gliocite ca şi retocite şi histiocite perivasculare, participă intens în caz de idioţie amaurotică.

Tabloul histologic tipic constant al acestei boli nu indică deloc o origină granulomatoasă a leziunilor.

Secundar, prin excesul de fosfatide locale şi prin resorbţie, acestea se pot depune în epiteliile renale, tiroidiene, pancreatice, salivare, hipofizare, în foliculii primitivi ovarieni, în condrocite, în fibrele musculare netede, dar mai ales în retocitele şi histiocitele interstiţiale şi perivasculare.

Patogenic, fosfatidele, neputând fi transformate în grăsimi neutre, se acumulează în sistemul fiziologic al ţesutului conjunctiv; procesul începe în splină şi prinde apoi ganglionii, măduva, în fine ficatul, plămânul, etc. In splină retoteliile se umplu maximal până la desintegrare, produsele lor trecând apoi prin vena splenică în ficat. In acelaş timp, ganglionii din hilul splenic şi hepatic sunt mai hiperplaziaţi decât ceilalţi (Giampalmo, 1946). Plămânul primeşte prin venele cave (şi limfatice) detritus fosfatidic din ficat, ganglioni, măduvă, etc. In cazurile cu debut foarte precoce, orificiul interauricular fiind deschis, poate ajunge mai mult detritus fosfatidic în creier şi celelalte organe.

Participarea histiocitelor este primitivă sistematică, sau secundară prin exces local.

De reţinut că venele antebraţului nu arată hiperfosfatidemie, dar nu se ştie cum se comportă cele viscerale.

Procesul celular este de simplă imbibiţie pasivă, la care participă elementele retocitare şi histiocitare, dar şi elemente din parenchime. Nu este deci o tezaurizare activă.

Este de reţinut faptul că lignocerilsfingozina, necesară producerii sfingomielinei, este de trei ori mai abundentă în ficat, splină şi plămân decât normal. Această substanţă este mai caracteristică pentru producerea sfingomielinei decât radicalul fosforic ori colinfosforic.

In producerea acestei boli s'a mai încriminat o hiperfosforilare a grăsimilor, de unde fosfatide în exces prin desechilibru neuro-endocrin.

Tot acest metabolism intermediar fiind sub strictă şi directă conducere nervoasă, credem că în această direcţie trebue căutată complicarea patogenică.

In concluzie, este vorba de o boală a sistemului fiziologic al ţesutului conjunctiv, şi anume, de o retocitoză distrofică prin imbibiţie şi acumulare

de fosfatide și în special de sfingomielină, fără niciun proces de granulomatoză.

Boala Gaucher

Acest autor (1889) interpreta leziunile caracteristice din splină drept epiteliom primitiv. S'a văzut apoi că era vorba de o hiperplazie distrofică sistematizată a retoteliilor din splină, ganglioni limfatici și ficat, datorită unui desechilibru al inervației trofice, cu acumularea unui cerebrozid, cerazina.

Anatomic, debut cu splenomegalie, lent progresivă, enormă (600 g la un băiat de 19 luni, 6 kg la o fetiță de 13 ani).

Apar apoi hepatomegalie și adenopatie, anemie moderată, leucopenie cu limfopenie și trombopenie, hemoragii, uneori anemie hemolitică, subicter, pigmentare galbenă-cafenie a tegumentelor expuse (prin hemocromatoză), pinguicula cu nuanță gălbuie a scleroticei vecine, desvoltare corporală deficientă; la adulți pigmentarea este mai intensă. Frecvența maximală (50%) în primii opt ani, mai ales în primii doi ani.

Uneori participă scheletul prin turtire vertebrală cu gibozități, dar cu discuri intacte, sau fracturi spontane ale oaselor lungi, care sunt deformate și umflate.

Nevraxul participă mai ales în prima copilărie și la sugari, apărând apatie, somnolență, catatonie, hipotonie musculară, apoi hipertonie cu opistotonus, trismus, strabism convergent, hiperreflexie, disfagie, laringospasm, tuse dispneică, accese apneice și dispneice, oprire de desvoltare mentală și chiar idioție (Oberling și Woringer).

Evoluția este acută și gravă uneori, la copii; de obicei este lentă, 20—25 de ani, dar fatală.

Hematologic, puncția sternală, biopsia unui ganglion sau puncția splenică permit diagnosticul sigur prin identificarea elementelor caracteristice constant prezente. C. T. Nicolau a subliniat pe drept importanța practică a rezultatelor hematologice și în special a mielogramei. Foarte rareori s'au găsit elemente caracteristice în sângele periferic.

Patomorfie. Cu cât este mai netă nuanța gălbuie macroscopică a splinei, ficatului, ganglionilor (mai ales a celor profunzi), cu atât mai dese și numeroase sunt celulele caracteristice la nivelul lor. Măduva oaselor participă constant histologic, și uneori macroscopic.

Splina este enormă, cu perisplenită și aderențe. Pe secțiune apar nuanțe violacee și colorit roșietic după gradul hemocromatozei; pe acest fond, nodozități alburii-fumurii sau gălbui (compuse din celule tipice), diferind de foliculii limfoizi, care sunt mai rotunzi și înconjurați de o mică zonă hiperemică. Se găsesc inconstant noduli angiomatoși, interpretați ca hamartoame, ca ectazii ale sinurilor venoase, sau infarcte. Aceste formațiuni vasculare, uneori vizibile macroscopic, se pot tromboza și fibroza, ca și nodulii caracteristici.

Ficatul participă numai în cazurile cu evoluție mai lentă și mai lungă, deci la adulți. Organul este mărit, cu margini rotunde, capsulă groasă, uneori aderentă, desen și colorit variabile, după întinderea infiltratelor caracteristice, ca și după circulație, degenerări, hemocromatoză, fibroză secundară. La copii mai mari se găsesc aspecte de ciroză hipertrofică nodulară (Antonov, 1931). Pe locul grupelor epiteliale lezate se formează simple cicatrice, ca și în boala precedentă.

Scanned with OKEN Scanner

Adenopatia abdominală (care începe la hilul splenic şi hepatic) o întrece pe cea superficială, mai ales la copil. Nuanţa este gălbuie când infiltratul caracteristic este dens, sau roşietică-ruginie prin hemocromatoză şi pigmenţi proteici neferuginoşi.

Măduva oaselor arată un inflitrat difuz sau nodular, cenuşiu-gălbui la început, alburiu fibros apoi, care este caracteristic în diafize mai mult decât în epifize. Sunt şi forme clinice distincte osteopatice, interesând simultan mai multe oase: craniu, vertebre, femur, etc. In gibozitate, discurile intervertebrale sunt intacte. Diferitele articulaţii pot fi prinse secundar.

Creierul nu este alterat macroscopic, chiar în caz de participare.

In timus se pot vedea striuri şi pete gălbui-cenuşii, depinzând de întinderea şi felul leziunilor microscopice. In plămân, nodulii au un aspect bronho pneumonic aproape miliar.

Biochimia arată, în aceste organe, prezenţa de cerazină până la 10% (ponderal pe material uscat).

Histologic se găsesc celule patognomonice, pline de cerazină. Sunt elemente mari, de 20 — 80 μ, rotunjite, ovale sau diforme, cu unul sau mai mulţi nuclei (până la 20), care, în acest ultim caz, apar dispuşi periferic. Citoplasma este abundentă, bazofilă, fin granulată şi striată, cu aspect înfoiat sau încreţit, caracteristic. Nu arată vacuole, cerazina nefiind extrasă de alcool sau xilen. Coloraţia pentru lipide este negativă. Citonecroza este de coagulare lentă ischemică, nu de colicvaţie, căci cerazina este hidrofobă. Nu se găseşte citoliză. Celulele sunt dispuse în focare şi alveole, deseori centrate de o arteriolă.

Aceste celule derivă din retocite, poate şi din histiocite adventiţiale, după cum s'a demonstrat prin colorări vitale şi cercetări experimentale.

Endoteliile nu participă, aşa că în splină sinurile venoase sunt colabate. Endoteliile (ca şi poliblaştii din capsulă, adventiţii şi trabeculi) conţin în schimb abundentă hemosiderină, rară în elementele caracteristice, care mai pot conţine şi rare eritrocite.

Atare detalii, ca şi coloraţiile vitale, dovedesc apartenenţa elementelor caracteristice la retocitele cordonale. Se mai dovedeşte astfel şi electivitatea depunerilor de cerazină în retocite, ceeace arată că acestea diferă net, ca echipament enzimatic şi funcţii metabolice, de endotelii.

In cursul procesului se formează noi retocite, care se încarcă la rândul lor cu cerazină, sporind splenomegalia, care devine enormă; se realizează un adevărat blocaj spontan în cursul acestei patobioze. Foliculii pulpei albe sunt răriţi în aparenţă, dar în realitate, raportându-se la mărirea splinei, ei se distanţează, aşa că este sigură sporirea lor. Semnificativ este faptul că în pulpa albă splenică se găsesc numai rare celule tipice, desvoltate tocmai din rarele retocite locale.

Tot în retocite se constitue şi leziunea ganglionară. Aici sunt mai dese elemente plurinucleate, alungite, diforme sau sinciţiale. Hemosiderina se adună în endotelii. Celulele tipice pot fagocita eritrocite, etc.

Ficatul oferă particularităţile sale, elementele caracteristice fiind mai mici, mai neregulate ca aspect şi formă, rareori uninucleate. Ele se adună cu predilecţie pericentrolobular, unde provin din retocite pericapilare, dar se adună şi periportal, derivând din histiocitele adventiţiale. Endoteliile nu arată decât hemosideroză. Poate rezulta o ciroză cu neocanale biliare, dar fără infiltrate inflamatorii.

Scanned with OKEN Scanner

Măduva oaselor este sediul unei proliferări infiltrative, chiar agresive, în forma osteopatică. Pe frotiuri de măduvă, elementele caracteristice apar alungite mult, dar histologia le arată rotunde.

Elemente caracteristice izolate sau grupate se pot găsi în plăcile intestinale, amigdale, foliculi, ganglioni intrapulmonari și în alte țesuturi și viscere (Antonov, Pașin și Crici, etc.), având origină adventițială.

La copil, leziunile sunt mult mai generalizate ca la adult, putând fi întâlnite și în rinichi, suprarenale, etc.

Plămânul merită o atenție deosebită. Elementele caracteristice mono- și plurinucleate se găsesc în alveole, putând deriva nu numai din învelișul alveolelor, dar și din elementele perivasculare.

Creierul arată leziuni degenerative neuronale de tip afecțiune cronică cu hiperplazie glială secundară. Ele par datorite lipsei unui aport suficient de anumite cerebrozide (nervonă, ozinervonă și cerebronă), necesare edificărilor neurale și mielinice, care sunt reținute de blocajul retocitelor cu cerazină.

Mielopoieza și eritropoieza extramedulare (din splină, etc.) constitue un fenomen compensator pentru invadarea măduvei de către elementele caracteristice.

Patogenie. S'a invocat o turburare metabolică primitivă neurotrofică, ducând la o acumulare secundară de cerazină în retocite și mai puțin în histiocite; excitațiile neurotrofice pot însă atinge direct metabolismul celular, efectul fiind același. De acord cu ultimul proces, sângele nu arată modificări chimice notabile pentru cifra globală de grăsime sau fracțiunile sale, nici pentru cerazină.

Splina conține și normal urme de cerazină, iar toate organele retocito-histiocitare conțin lignocerilsfingozină, care, unindu-se cu galactoza, produce cerazină. Sinteza aceasta s'ar face normal mai ales în splină, iar de aci s'ar concentra în sistemul nervos.

In boala lui Gaucher, cerazina e blocată în splină, explicându-se astfel și sindromul nervos, grav în special la sugar, din cauza defectuoasei edificări a neuronilor.

O fosforilare deficientă ar împiedica unirea fosfaților organici cu ceramidele (lignocerilul și sfingozina) în sfingomielină, așa că ceramidele ajung a se lega, dând cerazina. Lipsa de fosfor ar avea origina într'o deficiență a absorbției intestinale. Această ipoteză ar explica și colorarea brună a tegumentelor (o hemocromatoză) și insuficiența suprarenală.

Rolul retoteliilor rămâne de precizat, căci Aurel A. Babeș a obținut experimental o hiperplazie retotelială cu aspect pseudo-Gaucher prin simple injecții de gudron la iepure.

In concluzie, este vorba de o acumulare activă a cerebrozidelor, cu tezaurizare efectuată de către retocite și histiocite; unii autori vorbesc de o histiocitomatoză acumulativă, dat fiind că elementele patognomonice apar izolate și libere față de retoteliile locale.

Boala Hand-Schuller-Christian

Este o lipoidoză cu colesterol și esteri de colesterol.

Anatomic și radiografic, oasele craniului sunt caracteristic interesate, arătând infiltrate și noduli ca pete clare, cu tumefacții rotunjite sau în platou. Localizări osoase se găsesc citate într'o cazuistică mai întinsă

pe 37 cazuri: craniu la 34/37; bazinul 12/37. Deformările craniene pot duce, prin compresiune, la exoftalmie, la diabet insipid, etc. Fragilitate osoasă şi fracturi spontane se notează mai ales în oasele lungi. Leziuni extraosoase asociate se găsesc în splină, ficat, plămân, piele, măduva oaselor. Se găsesc extrem de rar numai leziuni extraosoase, în ficat, ganglioni, splină, inimă, aortă, nevrax, piele, fără nicio participare a scheletului (Haranghy).

Patochimia arată colesterolemie sporită.

Histologic, sunt caracteristice retocitele mari, spumoase, care se găsesc în splină, limfoganglioni, măduva oaselor, dar fără reacţie inflamatorie, nici granulomatoasă, deşi parenchimul local este comprimat şi înlocuit. Retocitele suportă bine încărcarea, aceasta putând apoi să dispară. Colesterolul liber este mai rău suportat decât esterii săi.

Pe lângă elementele spumoase încărcate cu lipide, se găsesc uneori granulocite, poliblaşti limfoizi şi histioizi, capilare înmugurite, fibroblaşti, scleroză inflamatorie, acestea traducând însă asocierea unor leziuni de un tip calitativ diferit, şi anume, o lipo-granulomatoză.

De reţinut faptul histologic că în splină există proliferări nodulare sau difuze de mari elemente clare, ducând chiar până la dispariţia ţesutului local, dar fără încărcare lipidică. Elementele clare derivă din retocite, iar endoteliile rămân nealterate. La fel în limfoganglioni, adventiţii vasculare, etc.

Cauza proliferării nu este însă deplin lămurită, neputându-se încă preciza dacă primul proces este cel acumulativ sau cel granulomatos, deşi se cunoaşte faptul că primul favorizează apariţia de leziuni lipoid-granulomatoase.

Problema patogenică constă deci în a rezolva apartenenţa priorităţii hipercolesterolemiei sau granulomului. Dar existenţa unei proliferări retocitare şi histiocitare fără lipoidoză, aşa cum s'a menţionat mai înainte, apropie evoluţia acestei boli de reticulozele hiperplazice simple aleucemice, pe de o parte, iar pe de alta de limfogranulomatoza malignă, după Pettersen. Acest autor a găsit leziuni de granulom ale endovenei splenice, identice atât în boala lui Hand-Schuller-Christian, cât şi în limfogranulomatoza malignă. De aci se poate conchide, credem, nu la identitate între limfogranulomatoza malignă şi boala lui Hand-Schuller-Christian, dat fiind că identitatea de leziuni nu înseamnă identitate etio-patogenică, ci la aspecte granulomatoase asemănătoare, indiferent de cauză.

Dovada în acest sens o aduce, credem, faptul indiscutabil că limfogranulomul malign nu suferă niciodată o încărcare lipidică, nici în localizările limfadenice, nici în cele osoase, digestive, etc.

Cercetările întinse ale lui Anicicov au adus contribuţii de primă importanţă cu privire la metabolismul colesterolului, care ar trebui fructificate aci.

Pentru fagocitarea acestui lipoid, autori ca Chester cred că este vorba nu de histiocitul comun, ci de un tip special celular (deşi fagocitoza, aşa cum a arătat Mecinicov, poate fi îndeplinită de foarte multe celule). Acumularea de colesterol şi de fosfatide ar duce la un proces de granulomatoză. Insă trebue făcută o deosebire între diferitele lipide, cum arată Epstein, de pildă între colesterol şi lecitină, etc.

Proprietăţile fizice ale lipidelor sunt decisive; de pildă, lecitina poate traversa membrana celulară prin simplă imbibiţie, acumulându-se în cito-

Scanned with OKEN Scanner

plasmă și în nucleu până la degenerarea lor. Pentru acest motiv, în boala lui Niemann-Pick participă și parenchimele glandulare, ceeace nu se întâmplă în Hand-Schuller Christian.

De altă parte intervin în aceste procese, nu lipide pure, ci amestecuri. Cerazina este fagocitată activ de histiocite. Colesterolul scade facultatea de emulsionare a grăsimilor și favorizează deci precipitarea lor.

Colesterolul pur provoacă un granulom gigantocelular, iar macrofagele îl transformă în esteri (de colesterol); aceștia fiind cei mai activi, devin cei mai numeroși în țesuturile lezate (normal, raportul colesterol liber esteri = 3 : 1), păstrându-și puterea lor patogenă.

Halatov (1914) a constatat că ingerarea colesterolului produce o ciroză colesterolică, în care proliferarea fibro-conjunctivă rămâne strict extralobulară (spre deosebire de ciroza atrofică), provocată fiind de înmulțirea histiocitelor locale devenite spumoase. De aci reiese o trăsătură distinctivă netă pentru reto-histiocitele periportale, singurele interesate din tot complexul hepatic. Lipsesc neocapilare sanguine, dar apar noi canale biliare.

Dacă însă o hipercolesterolemie coexistă cu un focar granulomatos ori supurativ, după Anicicov (confirmat de Borst), în periferia acelui focar apar celule spumoase abundente și astfel se ajunge la formarea unor noduli xantomatoși pe seama acelui țesut de granulație. De altă parte, imaginea unei steatoze colesterolice se găsește în actinomicoză, salpingite cronice, granuloame dentare, etc. S'a pus întrebarea de către Letterer dacă anume noduli cu depuneri masive de colesterol pe tendoane și teci tendinoase sunt histologic granuloame adevărate, sau nu sunt decât simple depuneri ale acestui lipoid. Că atare depuneri sunt bine tolerate de țesutul colagen, reiese din desvoltarea arcului lipidic pericorneean în caz de hipercolesterolemie, aceste depuneri fiind reversibile. Procesul patologic este mai degrabă analog unei ateroscleroze decât unei inflamații granulomatose.

Se poate deci conchide cu Anicicov, Borst, Letterer că experimental nu se poate dovedi producerea unui granulom prin administrare de colesterol.

Ultimul dintre acești autori relevă pe drept faptul -- observat și de noi -- că uneori, mai ales în leziunile recente, se poate găsi o proliferare de elemente retocitare și histiocitare mai clare, însă fără acumulare lipidică, dar și fără granulomatoze. Un asemenea aspect, asupra căruia vom reveni, arată, credem, că primul stadiu al bolii Hand-Schuller-Christian poate fi o reticuloză simplă, negranulomatoasă.

Lecitina și fosfatidele, după cum a dovedit Halatov, se acumulează în epiteliul hepatic, unde sunt perfect tolerate; elementele stelate nu participă, nici țesutul periportal. Administrate oral, acumularea este mai puțin intensă decât pentru colesterol.

In concluzie, boala Hand-Schuller-Christian este deci o colesterolază ca și xantoamele cutanate, tendinoase și peritendinoase.

Reto-histiocitoza amiloidă

Un singur caz este raportat de Cazal. Splina și ganglionii limfatici (mezenterici) arătau o depunere caracteristică de amiloid ca granule în retotelii, pe lângă o amiloidoză interstițială obișnuită a pereților arteriali, ca și în jurul capilarelor. Spre diferență de amiloidoza obișnuită: *a*) se

găseşte o participare a elementelor retocitare şi histiocitare; *b*) lipsesc antecedentele infecţioase nete, ca şi supuraţii de orice fel; *c*) sunt izbucniri febrile şi urticariene; d) hipersecreţie de lichid cefalorahidian, cu stază papilară; *e*) albuminuria este mică, cu poliurie şi inversarea raportului globuline serine.

Patogenic, mastocitele, care secretă heparină sau acid condroitin-sulfuric (comportarea lor fiind asemănătoare), intervin în transformarea proteinelor serice în amiloid. Aceste alterări proteice nu se datoresc unui şoc anafilactic. Blocajul reticulo-endotelial opreşte atât şocul anafilactic, cât şi amiloidoza (Smetana). Eliberarea de heparină în elemente retocitare şi histiocitare se face paralel cu cea de histamină şi substanţe histaminice care trec în sânge. In acest fel se face legătura patogenică cu stările coloidoclazice. Şocul anafilactic se produce numai dacă predomină puternic echivalentul histaminic din sânge, iar dacă predominanţa este mai slabă se manifestă doar semne de anafilaxie (urticarie). Din contra, dacă predomină heparina, şocul va fi atipic, sau va lipsi cu totul şi se va forma amiloid.

Fapt este că amiloidul experimental se depune cu predilecţie în elementele retocitare şi histiocitare, ceeace după Kuckzinski şi Domagk trebue pus în paralel cu acţiunea antiinfecţioasă şi fagocitară a acestor elemente. Este de menţionat deasemenea că depunerea în splină începe la nivelul fibrelor argentafine, care dispar atunci când roşul de Congo arată depuneri mai abundente.

Alte reticuloze metabolice

Au mai fost citate în literatură şi alte tablouri anatomo-clinice în care elementele retocitare şi histiocitare participă în mod caracteristic la devierile metabolice; reticuloza *purinică* sau sindromul Roussel, reticuloza *xantinică* sau sindromul Ivanov, precum şi glicogenoza.

Asupra rolului care revine elementelor retocitare şi histiocitare în aceste sindrome nu se poate insista deocamdată. Patogenic se invocă rolul funcţional sau fenomene de acumulare în aceste elemente.

Rezumând, distrofiile retocito-histiocitare, adică acumulările metabolice, sunt însumate de către unii autori printre abiotrofii. Acestea se caracterizează prin : *a*) sistematizare; *b*) deviere a metabolismului specific; *c*) mers progresiv.

Noţiunea de abiotrofie a fost creată de Gowers (1902) spre a caracteriza anumite boli nervoase care toate au o evoluţie degenerativă, precum scleroza laterală amiotrofică, etc.

Dimpotrivă, toate distrofiile retocito-histiocitare evoluează cu un considerabil spor de massă al splinei, limfoganglionilor, etc. S'ar putea spune mai degrabă că nu organele, ci întregul organism, în lipoidoze, ajunge abiotrofic, epuizându-se până la un sfârşit letal.

Ceeace pune în relief o trăsătură patomorfică proprie elementelor retocitare şi histiocitare este faptul că acestea, la cauze diverse ca natură şi intensitate, reacţionează patomorfic totdeauna cu hiperplazie şi doar uneori prin acumulări metabolice.

Cu alte cuvinte, sistemul funcţional al ţesutului conjunctiv reacţionează aci vizibil ca funcţie plastică şi trofică. Probabil că intervin simultan, dar nedecelabil patomorfic, funcţiile de apărare, iar centrii nervoşi superiori nu pot readuce la normal întregul proces.

Scanned with OKEN Scanner

SINDROME TUMORALE BENIGNE

Sindromele tumorale benigne constitue un capitol rău cunoscut, și aceasta nu pentrucă ar lipsi faptele de observație necesare, ci mai ales din cauza concepțiilor statice și localiste greu de eliminat și a metodelor cito-histologice actuale care nu permit delimitări satisfăcătoare. Deasemenea, pare greu de apreciat faptul că asemenea leziuni tumorale nu constitue o boală de sine stătătoare, ci dimpotrivă, că ele reprezintă mai totdeauna o simplă etapă, integrându-se atât în complexul reacțiilor sistemului fiziologic al țesutului conjunctiv, cât și al bolii tumorale.

Pentru a da deplină valoare unor repere astăzi mai bine cunoscute, și deci mai utile, trebue insistat asupra aspectelor cit-histologice.

Asta nu înseamnă că reticuloame, limfocitoame, etc. sunt „concepte pur histologice", așa cum spunea un patolog ca Lubarsch despre limfogranulomul malign, ci dimpotrivă, repere ale unei anume etape a bolii tumorale se pot preciza deocamdată în reticulom, limfocitom, etc.

De acord, cu cercetările efectuate până acum de Bogomoleț și de școala sa, se subînțelege că tumorilor țesuturilor hemato-limfo-histioformatoare nu reprezintă altceva decât neoplazierea elementelor constitutive ale sistemului fiziologic al țesutului conjunctiv. Inseamnă că procesul oncogenetic a prins în acest caz chiar sectorul cu funcția de apărare antiblastică.

Bogomoleț (1924) și mai recent Cavețchi (1945) a arătat că un anume grad de inferioritate funcțională a sistemului fiziologic al țesutului conjunctiv joacă un rol important în oncogeneză, realizând în organism acele condiții complexe și neprecizate pe care le denumim global o mărire a receptivității generale sau locale pentru tumori. Spunem astăzi că intervin factori endogeni sau exogeni care acționează astfel direct sau indirect, scăzând sau sporind dispoziția organismului pentru tumori, iar sistemul nervos central nu poate opri neoformația tisulară, care ajunge la stadiul unei tumori benigne.

Geneza acesteia este aci doar un exemplu de acțiune nocivă, impusă de către agenții exogeni organismului. Rezultă diferite leziuni sau reactivări. Ca agenți exogeni pot interveni inflamația acută, cronică, razele X, substanțe chimice, etc.

In scop diagnostic s'au folosit probe funcționale pentru sistemul fiziologic al țesutului conjunctiv.

In felul acesta se ajunge teoretic și practic la metoda testelor, atent studiate de Cavețchi (1944); ele permit să se aprecieze starea de reactivare a sistemului fiziologic al țesutului conjunctiv, deci capacitatea de apărare a unui anume organism împotriva tumorilor. Apărarea aceasta se poate exprima prin păstrarea sau pierderea proprietăților cancerolitice ale serului sanguin normal. Serul anticanceros este întrebuințat pentru a preveni apariția recidivelor după operație.

Aceste fapte trebue puse în legătură cu observații mai vechi ale lui V. Babeș (1921), care constatase că splina, un important sector al sistemului fiziologic al țesutului conjunctiv, este rareori sediul unei metastaze canceroase. Observații făcute de Halatov, Deelman, Haranghy arată că elementele tumorale ajunse în splină nu se pot desvolta mai departe, ci sunt distruse. Alte cercetări au arătat că, la animale, extirparea splinei sporește receptivitatea față de cancerul experimental.

Unitatea fizio-structurală a elementelor retocitare și histiocitare se continuă delă normal la hiperplazie și de aci la neoplazie, în condiții încă neprecizate, dar ale căror legături interioare se întrevăd destul de clar, fiind controlate în ultimă instanță de către sistemul nervos central.

Vor fi trecute în revistă diferitele aspecte principale de tumori benigne, considerându-le ca repere anatomo-clinice deocamdată, lăsând viitorului sarcina să precizeze limite nosologice.

Retocitomul

Este o tumoare benignă arhitecturată cito-fibrilo-reticular. Punctul de plecare cel mai cunoscut este în ganglioni și amidgale.

Anatomic, fără nicio alterare a stării generale, se constată numai tumefacția, de exemplu, a unui grup ganglionar, având toate caracterele unui proces benign, cu desvoltare lentă strict locală, fără periadenită, fără infiltrarea planurilor vecine, nici profunde, nici superficiale. Tumoarea este deci mobilă, fără invadări, fără diflueță, nici neregularități palpabile sau inegalitate manifestă de structură; este sensibilă la presiune, dar spontan indoloră.

Histologic se găsesc elemente puțin mai clare decât celulele normale retocitare, formând cito-reticule și cito-dendro-reticule relativ strânse, cu destul de numeroase fibrile precolagene, argentafine. Colagenizarea este nulă. Arhitectura este total ștearsă la nivelul neoplaziei, chiar dacă mai persistă un timp oarecare porțiuni de țesut limfadenoid. Capsula ganglionului nu este depășită.

Tabolul este deci al unei hiperplazii retocitare (și retoteliale), cu elemente mature, adulte. Caracterul neoplazic se poate vădi prin anizocitoză, dar mai ales prin ștergerea arhitecturii normale și încă mai mult prin desvoltarea unor elemente mari, cu mai mulți nuclei.

Diagnosticul diferențial se face: *a*) cu retoteliomul, ale cărui celule (cel puțin unele) sunt mai mari, mai clare, cu nucleu mai veziculos, nucleol central izbitor prin dimensiuni și colorabilitate; *b*) cu histiocitomul, ale cărui celule sunt libere, net limitate, cu nucleu deseori deformat; *c*) cu limfogranulomul malign, care, chiar în stadiile incipiente, crește infiltrant și mai ales manifestă o polimorfie tipică, cu fibroblaști, poliblaști, granulocite, neovase, fibroză, etc.; *d*) cu leziuni tuberculoase atipice și alte granuloame inflamatorii, etc.

Retoteliomul

Este o tumoare benignă plecată dela retotelii, cu localizare în splină, etc.

Anatomic, retoteliomul splinei se traduce prin splenomegalie izolată lent progresivă, fără alterarea stării generale.

Cito-histologic este caracteristică citoplasma relativ clară, omogenă, cu limite net aparente; nucleul este mic, palid, vezicular, cu nucleoli multipli. Fibrele precolagene sunt relativ numeroase, dar în cazuri rare. Colagenizarea este nulă. Caracterele celulelor pot servi la diagnosticul diferențial cu metastaze epiteliomatoase, care prezintă elemente cu citoplasmă granulară hipercromă, nuclei intens colorați, nucleoli voluminoși acidofili; epiteliomul anaplazic arată imagini mai puțin distincte. Se mai

Scanned with OKEN Scanner

întâlnesc elemente gigantocelulare care pot ajunge la 170 microni și care posedă nuclei foarte numeroși.

Incărcarea glicogenică poate fi simțitor mai mare decât în neoplaziile conjunctive maligne obișnuite.

Proliferarea poate duce la stază în sinuri cu dilatarea lumenelor, care apar net diferențiate. Atare imagini au îngreunat identificarea retoteliomului limfoganglionar, pe care Chambard (1880) și Ciaccio (1909) încă îl etichetau drept carcinom primitiv al ganglionilor limfatici, splinei, etc.

Caracteristică este vindecarea prin simplă extirpare chirurgicală.

Histiocitomul

Tumoare benignă arhitecturată histiocitar, al cărei punct de plecare poate fi oriunde în sectorul histio-adventițial, deci în întregul organism. Practic vorbind, însă, deocamdată se cunosc doar unele localizări.

Anatomic, dermatologii pun acest diagnostic pentru o massă tumorală superficială, de obicei unică, rareori cu 2—3 noduli. Pielea apare normală deasupra tumorii, care este mobilă pe cât îi permite situația dermică a neoplaziei. Aceasta este net limitată, indoloră, cu dimensiuni mici; nu recidivează după ablația chirurgicală.

Se mai pot găsi histiocitoame situate și sub mucoasa gingivală.

Histologic se găsesc histiocite cu dimensiuni relativ mari, citoplasmă hialină sau fin vacuolară, destul de bine delimitată. Nucleii sunt clari, cu contur ușor neregulat, cu strangulări și incizări și cu nucleoli prezenți. Mitozele sunt puține. Biocromofilia pozitivă confirmă caracterul histiocitar. Se pot găsi histioplaxe, adică elemente cu mai mulți nuclei, păstrând aspectul de familie tisulară al histiocitului.

Limfocitomul

Este o tumoare benignă a parenchimului limfatic, constituită din limfocite mici, adulte, foarte monotone ca dimensiuni, desen, colorație, etc., putând prezenta mitoze. Printre limfocite se găsesc în mod caracteristic retocite fibrilare (mai rareori protoplasmatice). Limfocitele tinere (limfoblaștii) sunt rare; ele se deosebesc prin dimensiunile lor relativ mari, aspect mai clar al nucleului, citoplasmă mai abundentă. Caracterul tumoral reiese din ștergerea desenului limfoganglionar, din aspectul omogen, țesutul neoplazic fiind o simplă împânzire de limfocite mici, așezate în ochiurile unei rețele de retocite fibrilare.

Diagnosticul diferențial se face: *a*) cu sarcomul zis globocelular, de care diferă prin prezența retocitelor, tipice pentru orice țesut limfadenoid; *b*) cu limfosarcomul, care crește inflitrativ dincolo de capsulă, are mai multe mitoze și atipii; *c)* cu limfadenia, pe criterii clinice.

Mielomul

Mielomul evoluează ca o tumoare benignă, când este solitar, și nu recidivează după extirparea chirurgicală sau radioterapie. Asemenea cazuri sunt relativ rare. Anatomic și radiologic se găsesc noduli mici, destul de net limitați. Histologic, proliferarea este limitată și histotipică, dar în

Scanned with OKEN Scanner

rest se constată o perfectă identitate cu tabloul cito-histologic din boala Rustițchi (1873) sau mielomul multiplu, cu deosebirea esențială că aceasta din urmă evoluează mai totdeauna malign.

Plasmocitomul extramedular

Poate fi localizat la brațe ori la picioare, bolta palatină, țesutul conjunctiv, limfoganglioni.

Anatomic se prezintă ca o tumoare bine circumscrisă, fără tendințe infiltrative, nici agresive. Histologia este caracteristică. Evoluția clinică este mult timp benignă, dar se cunosc cazuri în care după 8 ani au apărut și localizări osteomedulare multiple. In aceste cazuri, deci, boala a început ca plasmocitom extramedular și apoi a devenit mielom propriu zis, tip Rustițchi.

Doctrinar, această localizare arată că plasmocitul nu are obligatoriu și constant origină mieloidă și anume din mieloblaști, cum afirmau clasicii.

Mastocitomatoza

Hiperplazia elementelor pigmentare din tegument, raportate la planul neuro-trofo-pigmentar se poate exagera până la diferitele hiperpigmentări, ca boala pigmentară progresivă, urticaria pigmentară, etc. In această ultimă boală, mastocitele sunt mult sporite și formează mastocitoame multiple. Este de fapt o mastocitomatoză.

A fost descrisă la nivelul leziunilor maculare sau papulare (neiritate) din boala denumită urticarie pigmentară. Pentru punerea în evidență a celulelor caracteristice, fixatorul trebue să conțină acetat de plumb ; colorația se face cu albastru de anilină, etc. Leziunile neiritate constau din infiltrate dermice perivasculare de mastocite (rotunde sau ramificate) și limfocite. Leziunile iritate conțin în plus neutrofile și eozinofile. Iritarea ar libera substanțe metacromatice (din mastocite), provocând urticarie și eozinofilie (ca în dermografism).

Boala apare la copii și adolescenți și are evoluție benignă cronică. Se caracterizează prin eflorescențe cafenii, uneori pruriginoase, cu progresiune foarte lentă, ca un nev pigmentar benign.

S'au citat însă și cazuri cu reacție mieloidă, elemente monocitoide până la 36%, splenomegalie, adenopatie.

Roussy și Mosinger (1941), prin intoxicație experimentală cu CO, produc o metaplazie adipoasă a aparatului histiocitar din plexurile coroide. Aceleași histiocite se pot încărca cu grăunți și cu picături metacromatice, în procesul mastocitozei.

Periteliomul

Este o tumoare benignă arhitecturată pericitar. Prin urmare, este vorba de un histiocitom cu punct de plecare adventițial și periadventițial, în țesutul subcutanat, pia mater, oase, etc.

Celulele periteriale, descrise întâi de Eberth pentru vasele cerebrale, au fost apoi identificate și în alte organe.

Proliferarea este de tip conjunctiv, uneori cu caracter sarcomatos. *Anatomic*, tumoarea este bine circumscrisă, mobilizabilă, foarte vas-

Scanned with OKEN Scanner

culară; crește lent la început, apoi mai repede, devenind uneori enormă. O extirpare bine făcută suprimă recidivele. Pe secțiune apar caracteristic vase numeroase cu pereții groși; frecvente necroze, hemoragii și ulcerații.

Histologic se găsesc teci de elemente mari fuziforme sau poliedrice, stratificate, alteori gigantocelulare; între aceste teci se află teritorii rău irigate, rarefiate prin necrobioză și necroză. Un aranjament alveolar se vede în localizarea cutanată. Localizarea mamară e unică; crește lent, dar recidivează.

Xantomul

Tumoare benignă arhitecturată xantocitar, adică alcătuită din histiocite voluminoase încărcate cu colesterol și esteri ai colesterolului; birefringența contribue esențial la identificare. Citoliza duce la fibroză interstițială.

Angio-retocitom, angio-reto-histiocitom

Aceste tipuri tumorale au în plus o componentă de neoformare tumorală capilară. Neformația este histotipică; evoluează lent, nu recidivează după extirpare și tinde la fibroză.

Tumori cu celule gigante

Anatomia și evoluția lor arată că nu sunt sarcoame; tratamentul chirurgical este de obicei eficace și se cunosc și vindecări spontane. De obicei sunt unice, mai rareori multiple. Sediul obișnuit este centrul epifizei, urmat în ordinea frecvenței de maxilar (Cosăcescu). S'a studiat deasemenea localizarea vertebrală (Climescu și Janăș).

Evoluția lentă realizează un tablou cu etape multiple suprapuse, mai complexe ca interpretare.

Macroscopic, au o culoare cafenie (depuneri de pigment sanguin din vechi hemoragii repetate) și aspect chistic (rarefacție osoasă).

Histologic, este caracteristică prezența elementelor gigantocelulare. S'au propus anume distincții cito-histologice, și înlocuirea numelui de mieloplaxe cu cel de histioplaxe sau reticuloplaxe. Prima denumire se referă la țesutul unde se găsesc, iar proveniența lor se atribue unor muguri plini, adevărate excrescențe ale endoteliilor capilarelor sanguine. Celelalte două denumiri încearcă precizări histogenice sugestive. Se poate pune întrebarea dacă aceste celule gigante au valoare de stromă (reticuloplaxe) sau de parenchim (mieloplaxe) sau de elemente derivate (histioplaxe), ținându-se seamă și de o eventuală deviere în legătură cu procesul la care participă, fie el pur inflamator, fie tumoral. Dar nu trebue uitat că și tendința la confluare secundară a unor elemente mici nucleate poate duce la formarea de elemente gigante. Pe de altă parte, nu este dovedit că elementele gigante se formează numai în etapa retotelială sau histiocitară, așa că actualmente termenul de celulă gigantă pare cel mai puțin criticabil, căci nu implică nicio origină sigur demonstrată. Pentru înlocuirea acestuia poate că termenul de retoplaxe ar fi cel mai just, căci corespunde unei derivări din retocite ori retotelii, adevărata matrice a tuturor acestor aspecte celulare.

Megacariocitomul

Neoplazie cu elemente histiocitare anaplazice, localizate în țesutul subcutanat, uneori la sân. Numele nu este bine ales, tumoarea fiind probabil un histiocitom cu relativ multe histioplaxe și reticuloplaxe. Evoluția este benignă.

In rezumat, problema retocitomului, a retoteliomului, a histocitomului nu diferă principial, credem, de problema papilomului sau adenomului. Atare exemple arată nevoia unei reconsiderări pe plan oncologic larg, fără a se limita la elemente retocitare și histiocitare.

Problema relativ cea mai frecvent întâlnită privește poziția nosologică a așa ziselor tumori cu mieloplaxe, a căror cito-histologie se leagă principial atât de elementele medulare, cât și de cele periostale sau periadventițiale.

Punctul de plecare pentru tumorile benigne amintite este, în general vorbind, chiar acea etapă celulară a ciclului hematopoietic care apare multiplicată oncogenetic în serie unică, așa că se pot deosebi tumori benigne ale *stromei* hematopoietice : retocitom, retoteliom ; tumori ale *parenchimului* hematopoietic : limfocitom, mielom, megacariocitom ; tumori ale *elementelor derivate* : histiocitom. Tumoarea de parenchim este arhitecturată din elemente libere (ca limfocite, granulocite neutrofile, etc.), predominând decisiv asupra rețelei de retocite fibrilare.

Bineînțeles, limfangiomul, fibromul și alte tumori conjunctive benigne, chiar dacă apar în teritorii hematopoietice, nu diferă cu nimic de cele având alte localizări, ele derivând din structurile corespunzătoare ale stromei banale, nespecifice.

SINDROME TUMORALE MALIGNE

Sindromele tumorale maligne se găsesc în diferitele sectoare ale sistemului fiziologic al țesutului conjunctiv cu aspecte suficient de bine precizate astăzi. Dar identificarea lor și diagnosticul lor diferențial s'au făcut greu, deoarece anume corelații clinice izbitoare au menținut și favorizat îndelungate confuzii.

A fost nevoie, pentru elucidarea problemei, de aportul decisiv al cito-histologiei moderne, cu tehnici speciale, cu puncții și puncturi, ceeace a permis o cito-histologie mai apropiată de realitățile dinamice ale procesului oncogen.

Așa cum se va vedea din cele ce urmează, practic vorbind, unitatea principală este reto-sarcomul (reticulo-sarcomul). S'au descris foarte numeroase localizări, care prezintă, în afară de mici variante locale, o deplină identitate a caracterelor principale.

Faptul acesta de observație traduce identitatea țesutului retocito-histiocitar de origină. Identitatea fizio-structurală normală se prelungește deasemenea în cadrul relativ larg și variat oferit de reticulozele simple sau metabolice, ca și de neoplaziile benigne. Recapitularea anatomo-clinică va fi și aci reperul primordial de boală pe organism ca întreg, sub conducerea centrilor nervoși superiori.

Scanned with OKEN Scanner

A. *SARCOAME CU PREDOMINANȚA STROMEI HEMATOPOIETICE*

Reto — sarcoame

Reto-sarcomul limfadenoid

Anatomic și *clinic* se prezintă ca o tumoare la nivelul unui grup ganglionar periferic sau profund, în amigdală, splină și alte sectoare de țesut limfadenoid. Crește infiltrativ, dă metastaze precoce. Localizările gastro-intestinale pot simula un ulcer simplu sau canceros. Localizările pe amigdale și faringe dau adenopatie precoce, care clinic poate fi un simptom larvat sau un simptom de alarmă pentru leziunea farigeană încă latentă. Localizarea splenică dă o hipertrofie considerabilă.

Pe ganglioni se poate urmări net creșterea, în etape, cu sau fără dureri ori febră. Cu timpul apar transpirații, pierdere de forțe și de greutate până la caşexie. Ganglionii pot rămânea izolați mult timp.

Ficatul poate fi mărit, dur, neted, prin infiltrare neoplazică sau cu noduli neoplazici, latenți sau diagnosticabili radiologic, uneori chiar și clinic.

Hemograma este normală, afară de o anemie hipocromă constantă, uneori cu neutrofilie sau cu limfocitoză. Viteza de sedimentare este net accelerată.

Lipsesc albuminuriile, pruritul.

Evoluția este de 1—2 ani de obicei.

Histologic este caracteristică ștergerea totală a arhitecturii; nu se mai disting nici foliculi, nici sinuri. Aspectul cito-tisular diferă însă dela caz la caz. Oberling (1928) a arătat că se pot găsi trei tipuri, și anume:

a) tipul nediferențiat, cu plaje sincițiale, fără fibrile argentafine;

b) tipul diferențiat reticular, cu fibrile și celule legate reticular prin fine prelungiri;

c) tipul mixt, cu diferențieri asociate: limfoide, etc.

Această clasificare a fost unanim acceptată.

Am insistat (1933) asupra diferențierii histioide, care e practic constantă, în asociere cu limfoblaști.

In splină, neoplazia se desvoltă în jurul arterelor penicilate, deci interesează tecile limfatice periarteriale și foliculii. Țesutul vecin este distrus și înlocuit. De ex.: sarcom primitiv plecat dela corpusculii pulpei albe (Fois și Roemmele); splenom (Ménétrier) cu nuclei clari, fagocitoză, mitoze, celule gigante, capilare fragile, necroze. „Sarcomul" publicat de Orsos formează foliculi limfatici în splină și pancreas.

Reto-sarcom strict localizat în amigdale au observat Jorge și Brachetto Brian, cu plaje sincițiale, pe când adenopatia retromaxilară nu arăta decât reticuloză.

Ca reto-sarcom s'ar mai putea interpreta cazurile localizate în nazofaringe arătând: *a*) țesut reticular compact amintind un țesut limfadenoid golit de limfocitele sale; tendința limfangioplastică; *b*) celule gigante cu nucleu monstruos, palid; *c*) aranjament reticular lax sau ca împânziri continue sau ca elemente reticulate cu prelungiri lungi; *d*) fagocitoză; *e*) radiosensibilitate; *f*) creștere infiltrativă și adenopatie.

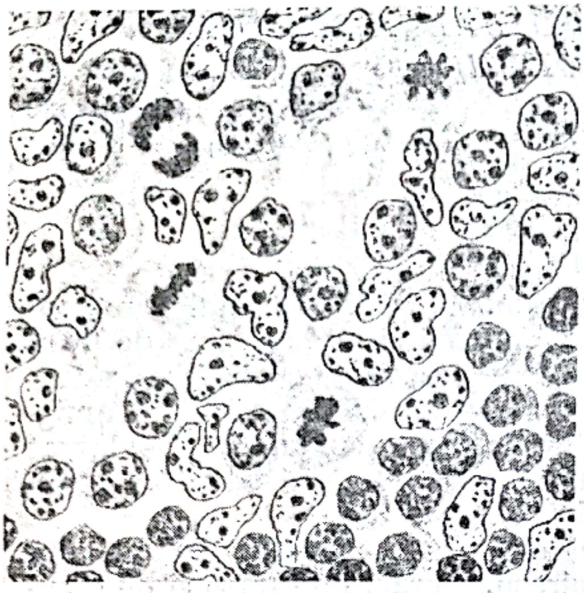
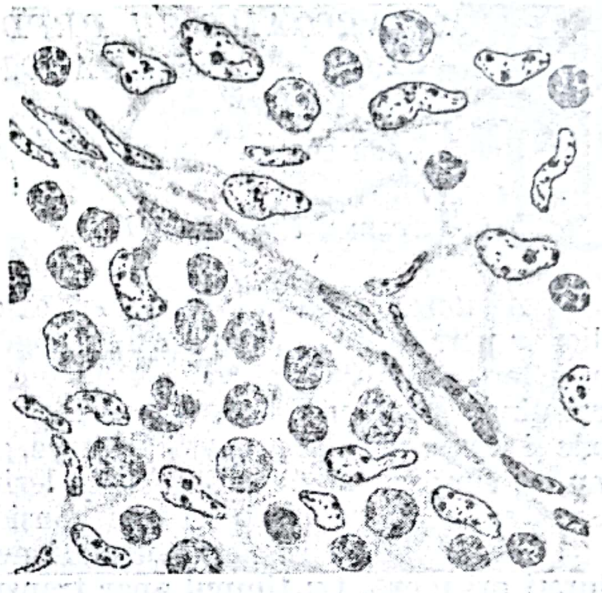


Fig. 3. Caz T. F. Reticulo-limfo-sarcomatoză. Se disting uşor limfocite (mici, mijlocii, mari) şi retocite, cu numeroase mitoze.



a) limfocite; *b)* retocite; *c)* polimorfo-nucleare; *d)* fibrocite. Fig. 4. Caz T. F. Reticulo-limfo-sarcomatoză. Se disting:

S'au mai descris reto-sarcoame intestinale (Ghon şi Roman), reticulo-sarcoame cerebrale (Foot şi Cohen).

Diagnosticul diferenţial în reto-sarcomul limfadenoid se face (spre deosebire de reto-sarcomul osteo-medular) cu:

1. Limfo-sarcomul şi limfoblasto-sarcomul, în care neoplazia este formată din limfocite mici şi mari, cu eventuale atipii, corespunzătoare procesului malign (vezi mai departe).

2. Limfogranulomatoza malignă arată pe biopsie o polimorfie caracteristică, are caracter granulomatos, evoluează cu febră, prurit, eozinofilie, neutrofilie.

3. Retocitoze simple sau sistematizate; în acestea atipiile sunt mai mici, capsula nu este depăşită, starea generală se menţine mai bună; nu se găseşte massă tumorală propriu zisă. Acesta rămâne însă diagnosticul diferenţial cel mai greu de făcut.

4. Limfomul leucemic şi cel aleucemic au un tablou caracteristic potrivit leucozei existente sau latente; mielograma şi hemograma sunt caracteristice.

In concluzie, diagnosticul se pune doar histologic, clinic aspectul fiind acelaş ca în leucemii, aleucemii şi limfo-sarcom.

Reto-sarcomul limfadenoid prezintă diferenţe faţă de reto-sarcomul osteo-medular, care arată celule mai mici, mai puţin precolagen sau colagen, şi care dă mai deseori metastaze, cu localizări mai variate: pleură, meninge, etc. Sunt deasemenea deosebiri ca vârstă a bolnavilor, căci maximum de frecvenţă al acestuia este la tineri sub 25 de ani, pe când reto-sarcomul limfadenoid poate apărea la orice vârstă, dela 7 luni la 85 de ani.

Multe cazuri etichetate ca limfo-sarcoame sunt în realitate reticulo-limfo-sarcoame, aşa cum arată descrierile făcute de autori ca Ghon şi Roman din Praga, care găsesc aci aspecte ce „amintesc de o reţea glială", pre-

zente în neoplazia limfoganglionară, dar și în cea splenică. Orsos vorbește despre aspectul reticulat al ganglionilor ileo-cecali. Alți autori (în cazuri de limfogranulomatoză malignă) găsesc o proliferare sarcomatoasă de origină reticulară sau endotelială.

Din cele expuse în paragraful următor reiese un fapt esențial, și anume, că reto-sarcomul nu reprezintă deseori decât prima etapă de desvoltare a unei reto-sarcomatoze.

Reto-sarcomatoza

Este o neoplazie generalizată, la care participă diferite grupe limfoganglionare superficiale și profunde, ficatul, splina, amigdalele, etc.

Generalizarea intervine de obicei secundar, așa cum reiese din observațiile lui Roulet, Benecke, Komocki. Tabloul histologic nu arată atipii marcate și nu diferă cu nimic de cel din reto-sarcom.

Un caz studiat de Titu Vasiliu este cel al unui bărbat de 44 de ani cu prurit rebel din copilărie, la care în 4 luni s'a desvoltat o adenopatie inguinală de 20—25 cm diametru, cu edem al scrotului și membrului inferior, cu stare febrilă, astenie, dureri abdominale, cu ficat foarte mare și cu splenomegalie; viteza de sedimentare a eritrocitelor 20 mm/30′ și 40 mm/1 h; hemoglobina 78%, leucocite 18 000, din care 81% neutrofile, 9% limfocite, 2% monocite, 1% eozinofile; normoblaști și eritroblaști 7% (clinica medicală Cluj). Biopsia arată reticulo-sarcom. La necropsie s'au găsit : ficat de 4 300 g, splină 580 g, adenopatie cervicală, supraclaviculară, traheobronșică, prevertebrală, iliacă, crurală, inguinală, cu noduli tumorali sau cu infiltrat difuz. Microscopia arată proliferare reticulară monotonă, contur celular bine definit, nucleu cu cromatină pulverulentă, cu nucleoli, coexistând forme histio-monocitare mai evoluate; impregnarea argentică arată fibre de reticulină. Este deci o formă generalizată. In alte cazuri, pe lângă pachete ganglionare, același autor găsește constant în ficat o infiltrație interlobulară histiocitară, iar în capilare, elemente rotunde reticulare și limfocitare. Punctia sternală arată reticuloză. Coexistă o neoformație de capilare sau formațiuni endoteliale, goale, care realizează structuri limfangio-reticulare tipice, predominând sau proliferarea reticulară sau cea endotelială. Microchisturi limfatice erau prezente în cel puțin o treime din cazuri.

Cazul studiat de Mircea Petrescu și Roman are un debut splenic, iar limfoganglionii sunt prinși secundar.

Din cazurile pe care le-am observat personal ni se par demne de reținut următoarele fapte :

a) Există un stadiu ganglionar local, uneori durând câțiva ani, interesând cu timpul și alte grupe ganglionare și neinteresând splina și ficatul; aceasta reiese din cazul Constantina, 32 ani; între 1929—1932 a avut o adenopatie aparentă retromaxilară dreaptă (însoțind o leziune faringiană ignorată?) care a cedat în repetate rânduri la raze X. In Iunie 1932 se prind ganglionii submaxilari (febriculă, astenie, denutriție), în Oct. 1932 se prind cei supraclaviculari. De loc dureri, nici inflamație locală, nici aderențe la piele sau profunde. Dar obiectiv se mai constată ganglioni mari, duri, indolori în inguine, axile, abdomen, fose iliace, etc. Ficatul și splina nu sunt mărite. Biopsia (2 Dec. 1932) : reticulo-limfo-sarcom, fără plaje sincițiale. Moare după 90 de zile acasă. Necropsia lipsește. Lunga perioadă de latență ar fi permis un tratament operator sau radiologic intens, precizând și starea faringelui.

b) Evoluția leziunilor limfoganglionare se poate face dela aspectul nediferențiat sincițial la cel reticulo-limfo-histio-sarcomatos, cu fibrile precolagene tot mai abundente, și apoi la cel fibrocitar colagen chiar cu hialinizare, ceeace explică credem radiorezistența progresiv crescută.

c) Diferențe dela un sector reticulo-histiocitar la altul al aceluiaș caz : în splină predomină elemente libere, pe când în ganglioni predomină aspectul reticular.

d) In cursul unui reticulo-sarcom ganglio-splenic mai pot surveni, nu proliferări sistematizate oncotice, ci adevărate metastaze în ficat și rinichi; nu participă : amigdalele, foliculii, măduva oaselor, elementele kupfferiene, spațiile portale, adventițiile vasculare, etc.

Sarcomul Ewing (1922)

Este meritul lui Ewing de a fi separat acest aspect de osteosarcoame (osteogenetice), precizând adevărata natură a leziunii. Reto-sarcomul osteo-medular fusese socotit înainte ca derivând din endoteliul capilarelor sanguine ori limfatice, fiind denumit endoteliom.

Scanned with OKEN Scanner

Anatomic este o tumoare a oaselor lungi, pornită din măduvă; rareori prinde oasele late (Cosăcescu, 1938). Tinde la focare multiple, este osteolitic, dar nu este osteogenic, evoluează lent, dar fatal. Reprezintă 5—15% din sarcoamele osoase și 80% din bolnavi sunt între 5—25 de ani. Rar apare după 25 de ani (Cosăcescu). Bărbații reprezintă 68% din cazuri. Traumatismele pot avea rol revelator sau agravant. Primul simptom poate fi o fractură spontană cu dureri, cu perioade de acalmie caracteristice; există febră mică inconstantă, impotență funcțională și chiar amiotrofie. Hemograma este normală.

Radiologic apar: *a*) tumefacție difuză a osului și a măduvei cu dilatare fuziformă a canalului medular; *b*) prin confluare secundară se formează mari regiuni lacunare; *c*) corticala osoasă, adică osul compact, se resoarbe și se subțiază progresiv, ajungând ca o foaie de hârtie; periostul și conturul sunt nealterate; rezultă un aspect suflat și șters ca o umbră, sau împletit, ori ca foile de ceapă când neoplazia infiltrează canalele haversiene, disociind osul. Aceste trei caractere sunt patognomonice. Aspectul de pseudoosteomielită cu sechestre se formează dacă osul se distruge lent.

Dincolo de periost, creșterea este rapid infiltrativă. Cazurile cu debut subperiostal evoluează mai repede; la fel cele cu o vascularizare abundentă, viteza de creștere neajungând totuși la aceea a sarcoamelor osteopare.

Macroscopic, pe secțiuni, neoplazia se vede ca o massă alb-rozată, moale, difluentă, sanguinolentă, într'un os rarefiat, golit de măduvă, tumefiat și scobit; infiltrarea este difuz-omogenă, afară de mici lacune pline cu o magmă roșiatică, ruginie sau pioidă, cu rare sechestre și concrețiuni.

Articulațiile vecine rămân perfect libere.

Histologic, la mărire slabă, este caracteristică arhitectura omogenă, dens celulară, cu rare lacune autolitice sau hemoragice; pare o cultură pură de sarcom.

La o mărire puternică apar elemente voluminoase, clare, poliedrice prin contact apropiat; nucleii sunt mici, rotunzi sau ovalari, cu bazicromatina pulverulentă, cu mitoze frecvente; mitozele anormale sunt rare; citoplasma este puțină, slab bazofilă, vag conturată, cu punți intercelulare, formând un cito-reticul strâns, chiar sincițial. Lipsesc celule gigante; lipsește os neoformat. Caracteristică este gruparea elementelor neoplazice în jurul capilarelor și lacunelor, care au un endoteliu propriu bine diferențiat. Se găsește infiltrat limfo-poliblastic periferic în raport cu osteoliza, fără osteoclaști. Invadarea osului se face haversian, dar și embolic, ca în orice sarcom.

Au fost ezitări și contraziceri în interpretarea acestei tumori.

Insuși Ewing îi spunea mielom endotelial, considerându-l derivat dihipotetice endotelii perivasculare, ca un fel de periteliom. Interpretarea actuală, justă, dată de Oberling (1928) deosebește trei aspecte (în linii mari aceleași ca la reto-sarcoame limfoganglionare):

a) nediferențiat, cu plaje sincițiale, nuclei foarte palizi, abundenți, ovoizi, mici, în parte suprapuși (aspect de monete îngrămădite); nu se disting limite intercelulare; lipsesc fibrile precolagene argentafine;

b) diferențiat reticular, cu fibrile argentafine și rețele celulare; este deci o diferențiere retocitară;

c) evoluat endotelial, formându-se cavități îmbrăcate cu endotelii;

d) forme mixte, cu neoformare de elemente limfoide, mieloide sau eritroblastice.

S'ar putea deci considera pentru ultimul grup că oncogeneza a intervenit la nivelul uneia sau alteia din etapele celulare care se succed în cursul hematopoiezei.

Glazunov a arătat că așa zisul periteliom al osului este de fapt un fals periteliom; acesta corespunde reto-sarcomului osteo-medular. Metastazele pot fi mai diferențiate hematopoietic decât tumoarea primitivă (Huguenin și Vermes) sau să arate limfocite (Roussy și Leroux, etc.).

Diagnosticul diferențial se face cu: *a*) sarcoame osteogenetice care prezintă spicule și trabecule osteoide, osoase, colagene; sunt mult mai vasculare, neavând capilare, ci lacune sanguine fără perete endotelial propriu; se propagă mai des hematogen decât limfogen; *b*) cu osteomielita cronică; dacă biopsia este prea superficială, se ia numai regiunea periferică a tumorii, unde pot fi foarte abundente limfocite și poliblaști ca reacție perifocală; *c*) cu metastaze de epitelioame tiroidiene, paratiroidiene, hipernefroide, de liposarcom (măduva oaselor arată lipocite mari clare), etc.; dar retosarcomul are mai multă polimorfie, deși cu aspect de familie; *d*) cu mielomul sau boala Rustițchi, care însă are cu totul altă distribuție pe schelet, arată albumozurie și puncție osoasă tipică; apare la adulți, predominant în oasele late. Reticulo-sarcomul poate duce la metaplazie osoasă.

Evoluția este variată, uneori de câteva luni, cu focare multiple sau cu metastaze pulmonare, alteori de 2—3 ani, iar după radioterapie de 3—6 ani. Tumoarea este în așa măsură radiosensibilă, încât nu se pot aplica decât doze fracționate.

Concluzie: în lumina cercetărilor moderne, reto-sarcomul osteo-medular poate fi considerat ca un proces oncogenetic sistematizat, cu localizări multiple, care nu sunt deci metastaze; acestea pot să se producă însă în limfoganglionii regionali sau în plămîn. In sensul unui proce tumoral sistematizat pledează și faptul că intervenția chirurgicală ests fără succes, chiar dacă se face foarte precoce.

Retotel — sarcoame

Acesta este numele dat de Roessle și școala sa pentru sarcomul plecat dela retotelii.

Făcând însă deosebirea dintre retotelii (situate în plin curent circulator) și retocite (situate în afara curentului), urmează logic a se propune limitarea termenului de mai sus la sarcoamele retoteliilor, excluzându-le pe cele ale retocitelor, situate dincolo de peretele canalizării circulatorii.

Cazul Șabad și Vulf (1927), la o femeie de 39 de ani, arăta noduli circumscriși, indolori, ai sânului stâng; pe biopsie se pune diagnosticul de reticulo-endotelioză. După prima biopsie, ganglionii axilari cresc; biopsia lor arată aceleași leziuni. După un an, apar anemie progresivă și tumoare în micul bazin; bolnava moare după încă un an. Necropsia arată enorme adenopatii care înglobează uterul și anexele, infiltrându-le. Sângele periferic nu participă. Diagnosticul pus a fost de reticuloză aleucemică, formă blastomatoasă.

Cazuri mai vechi care se pot interpreta azi ca retotel-sarcom se cunosc dela Chambard (1890), Ciaccio (1908, sinciția), etc.

Despre existența unui retotel-sarcom deosebindu-se net de reto-sarcom ca cito-histologie ne-am convins prin examenul critic al literaturii, ca și prin observații personale dela 1933 încoace.

In splină, ca reticulo-endoteliom primitiv descriu Sabrazés și Dupèrier o tumoare cu elemente late, clare, formând mozaic poliedric, cu chenare incomplecte precolagene, cu nuclei palizi, fără nucleoli de obicei, cu mitoze tipice și atipice, și cu elemente individualizate limfoide sau fuziforme. Descrierea aceasta detaliată pledează pentru reto-sarcom, credem, deoarece elementele neformate nu tind a delimita cavități, nici nu formează gigantocite multinucleate sau formațiuni stratificate concentrice.

Cazul Guibert arată o hiperplazie reticulară întrecând pe cea endotelială, rezultând elemente cu aspect histiocitar, cu vacuole, grăunți de segregare, etc.

Hemangio (retotel-) — sarcomul

In ficat, hemangio-endotelio-sarcomul (B.Fischer-Wasels 1908) reprezintă cancerizarea elementelor stelate kupfferiene. Caracteristice sunt elementele mari hipercrome proliferate în lumenul capilarelor intralobulare, cu nuclei voluminoși, relativ intens colorați, cu nucleol aparent. Elementele acestea sunt așezate parietal, în lung, parțial suprapuse, uneori putând să astupe lumenul și pot fagocita. Golovina-Amon (1910) a studiat asemenea tumori în splină.

S'au publicat cazuri d hemangio-retoteliom în măduva oaselor sau de sarcom alveolar (Billroth, 1869), aceste neoformații pot să aibă relații strânse cu retoteliile.

Retotelio-sarcomatoza

Nu diferă anatomo-clinic de sarcomatoză, dar prezintă mai dese și marcate atipii, chiar monstruozități pe linia de proliferare retotelială, oferind acele deosebiri indicate în legătură cu retoteliomul. Reprezintă de obicei stadiul înaintat și terminal la care ajung procesele inițial localizate, așa cum arată studiul anatomo-clinic al cazurilor urmărite un răstimp destul de îndelungat.

Se pot interpreta în acest sens și cazuri mai vechi, ca cel al lui Parlavechio (1908). De altfel, chiar când nu este situat în organe hematopoietice, hemangio-endotelio-sarcomul tinde la sistematizare.

SARCOAME CU PREDOMINANȚA PARENCHIMULUI HEMATOPOIETIC

Limfo-sarcomul

Limfo-sarcomul (limfom malign — Ménétrier) este o tumoare malignă constituită din : *a*) limfocite mici tipice ; *b*) limfocite mijlocii, adică mezolimfocite Maximov, mai mult ori mai puțin atipice ; *c*) limfoblaști ; *d*) cito— și dendro-reticul, căci aceste limfocite sarcomatoase formează un parenchim și sunt prinse în rețeaua retocitară proprie oricărui țesut limfade-

noid. Arhitectura este total ștearsă, adică nu se mai disting foliculi, sinuri, cordoane; capsula este depășită.

Histologic, prin urmare, aspectul este cu totul asemănător unui limfom leucemic sau aleucemic.

Desigur că sunt anume puncte comune între limfo-sarcom și limfo-adenozele aleucemice, dar în acest ultim caz punctul de plecare, cel puțin în aparență, nu este obligatoriu limfoganglionar, iar procesul, în evoluția sa, nu se limitează la formațiunile hematopoietice.

Caracteristic rămâne faptul că tumoarea proliferează intens, depășind capsula ganglionilor și invadând țesuturile vecine. Creșterea este deci infiltrativă, distructivă, atipică, solidarizând dela început limfoganglionii între ei și apoi massa tumorală cu țesuturile din jur, și putând pătrunde în organele vecine. Aspectul cito-morfic este însă acelaș, atât în limfo-sarcom, cât și într'o limfadenie.

Aceste fapte tind să arate că modificările proprii bolii canceroase rezidă nu în celule, ca forme și structuri, ci în funcțiile lor, mai bine zis, în raportul funcțional dintre întregul organism și acela al leziunii neoplazice.

Sunt însă și limfo-sarcoame cu elemente atipice, amintind fie limfoblastul, fie forme de trecere rău definite.

Diagnosticul diferențial se face: *a*) cu limfadenozele leucemice sau aleucemice, ținând seama de hemogramă și mielogramă, ca și de faptul că acele boli prind toți ganglionii limfatici, ca și alte sectoare limfadenoide, precum amigdale, foliculi din mucoase; splina e mărită; deasemenea pot fi prinse și sectoarele extrahematopoietice (derm, etc.); *b*) cu limfocitomul benign, care nu infiltrează țesuturile vecine, nici nu depășește capsula ganglionară; *c*) cu limfadenia, care respectă arhitectura sinurilor, foliculilor și cordoanelor.

Boala Rustițchi (mielomul multiplu)

In această formă tumorală elementele proprii ale măduvei proliferează subțiind osul compact. Nu se produc metastaze ganglionare. Albumozuria este tipică. Tabloul cito-histologic, așa cum a fost complectat și precizat cu timpul, oferă variante multiple; de aici au decurs interpretări histogenetice variate. Insă definiția de mai sus permite a elimina limfadenoza aleucemică cu participare osoasă, pseudoleucemia mielogenă, limfogranulomul malign incipient, etc.

Rustițchi (1873) are meritul de a fi arătat primul că această boală este o entitate nosologică distinctă a măduvei oaselor și el a propus numele de mielom. Kahler (1889) a arătat prezența în urină a unei albumine speciale.

Anatomic, boala lui Rustițchi, sau mielomul multiplu, constă din proliferări nodulare (uneori difuze), cu creștere infiltrativă distructivă care comprimă, deplasează, disociază și înlocuește țesutul medular vecin, împingând în afară structurile osoase, care ajung progresiv la atrofie și distrugere, așa că neoplazia se poate desvolta până sub periost. Urmează fracturi spontane. Tabloul anatomo-clinic este caracteristic când se constată localizări simultane multiple (dela un bob de fasole la o portocală), interesând ca ordine de frecvență: coaste, stern, vertebre, craniu, femur, pelvis, humerus, cu localizări multiple simultane. Numai în craniu s'au găsit la un caz 28 de noduli.

Scanned with OKEN Scanner

In cazul originar al lui Rustițchi se găsea o tumoare frontală animată de pulsații. Alte cazuri arătau deasemenea o bogată vascularizare.

Se întâlnește mai frecvent la bărbați, între 40—50 de ani. Evoluția este de 4—5 ani în cazurile relativ benigne. Corelativ, albumozuria este uneori tardivă, într'al cincilea an. Albumozuria nu este încă specifică pentru mielom, căci s'a găsit în 50% din cazurile de mixedem, leucemie, cancer metastatic osos, etc. Ea poate lipsi, căci este legată de o nefrită severă dar nespecifică, care pare a fi datorită resorbției de țesut tumoral, necrobiotic.

Primul simptom este de obicei durerea la nivelul unei subminări periostale, unde nervii ajung a fi lezați. Viteza de sedimentare este net accelerată. Proteinele plasmatice mult sporite, ajung la 15%. In leucogramă, Salticov a găsit 21,8% elemente mieloide, deși sângele periferic rămâne de obicei normal; alți autori au găsit (excepțional) plasmocite.

Splina este de obicei hipertrofiată dar moderat, fie compensator sau din cauza toxemiei, fie prin prezența de noduli neoplazici. Limfoganglionii sunt rareori măriți.

Cito-histologic, caracteristică este prezența plasmocitului. Elementele plasmocitare în realitate sunt amfofile. Se mai pot identifica și alte elemente variate, dar de obicei monotipice, realizând monotonia celulară proprie atât tumorilor, cât și bolilor de sistem. Proliferează oarecum în cultură pură de obicei plasmocitul, iar uneori alte elemente, ca mieloblești, mielocite, eritroblești, limfoblești, limfocite. Aceasta ne arată că noțiunea de mielom este topografică și nu histologică, denumirea de mielom acordându-se sediului intraosos multiplu și nu constituției celulare, care este variată. Aceasta pare să depindă de impulsul oncogenetic care induce evoluția tipică într'un sens cu totul precis, deși încă greu de explicat, date fiind lacunele cito- și histofiziologiei.

Fibroza difuză marchează stadiul înaintat al proceselor cronice. Uneori o reacție inflamatorie se constitue acolo unde se lizează intens osul. Neoplazia nu este însă niciodată osteogenică.

Histogenetic, procesul tumoral derivă din elementele adventițiale perivasculare ale măduvei oaselor, cu această origină fiind de acord benignitatea relativă, ca și asemănările dintre mielom și granulom în general, și deosebirile nete de leucemie. Unele cazuri, mai ales cele cu noduli solitari, deși tabloul anatomo-clinic este tipic pentru mielom, arată în noduli elemente cu caractere retoteliale ori retocitare. Desigur că relațiile nosogenetice cu recitomul și retoteliomul rămân de precizat; s'ar putea spune din punct de vedere histogenetic că mielomul nu este decât un retocitom diferențiat în sens hematopoietic.

Alte argumente cito-morfice par a pleda pentru o origină mielocitară. S'a obiectat însă pe drept că procese sigur mielocitare, ca mielozele leucemice, se comportă patobiotic cu totul deosebit. Cu Abricosov, interpretarea diferitelor aspecte cito-histologice pare nimerit a se face în sensul că ele reprezintă predominarea unei anume etape evolutive. Dar în același timp e clar că aci este interesat sistemul retocito-histiocitar, care, chiar în caz de deviere oncotică, manifestă clar potențialitățile sale multiple histogenetice, deși tabloul clinic și fiziopatologic rămâne unitar, conform cu sediul.

Malignizarea, dacă intervine, se manifestă prin evoluția mai scurtă, numai de câteva luni, prin creșterea infiltrativ-distructivă dincolo de

periost, prin metastaze extraosoase, prin albumozurie precoce, dela a 11-a săptămână, ca și prin polimorfie celulară, apărând simultan mieloblaști, mielocite, eritroblaști, limfoblaști, limfocite, forme celulare nu numai nemature, dar și deviate. Mielomul cu mielocite este mai puțin benign decât cel cu plasmocite.

Cloromul

Cloromul rămâne o varietate rară sau de limfo-sarcom sau de mielo-sarcom. Coloratia verde-gălbuie, caracteristică cloromului, apare cu atât mai net cu cât piesele sunt mai proaspete, așa încât ar fi trebuit, principial, ca acestea să fie oarecum mai frecvente în condițiile moderne de necropsie, când, folosind experiența sovietică, necropsiile pot fi făcute la un interval scurt dela moarte, așa cum permite acum și legislația noastră sanitară. Totuși, frecvența cloromului nu a crescut.

Anatomic, noțiunea de clorom este legată de culoare și de sediul osteo-medular, mai ales când sunt interesate oasele craniului.

Cito-histologic se pot găsi aici, ca în mielom și limfo-sarcom, fie mielocite, fie limfocite.

Cloromul este mai frecvent la vârsta tânără (18 ani). Evoluția medie este cam de jumătate de an; tumorile voluminoase dau metastaze variate heterotipice; creșterea este invadantă și distructivă rapid. Toate aceste caractere înseamnă malignitate deosebită. Cazurile la adult evoluează mai lent. Se poate deosebi un clorom leucemic de cel aleucemic, iar în primul caz, un clorom asociat cu leucemie limfatică ori mieloidă, acesta din urmă fiind mai rară, uneori cu foarte numeroase eozinofile.

Toate aceste caractere îl fac pe Sternberg să claseze cloromul printre leuco-sarcomatoze, căci elementele figurate din sânge sunt mult mai atipice decât în leucozele acute, iar metastazele sunt net provenite dela embolii celulare.

Lipsa albumozuriei arată că cloromul nu este un mielom.

Distribuția anatomică diferă în clorom față de limfo-sarcomatoza Kundrat, care pornește dela grupele ganglionare.

Asocierea cu tuberculoza este o simplă coincidență, favorizată de frecvența tuberculozei și de epuizarea organismului în caşexia cloromului.

SARCOAME CU PREDOMINANȚA ELEMENTELOR DERIVATE

Limfo-epiteliomul

Limfo-epiteliomul, descris de Regaud, Schmincke, etc., reprezintă o tumoare formată atât dintr'un reticul de origină epitelială, cât și din numeroase limfocite situate în ochiurile rețelei. Ca atare, se poate desvolta în amigdale. Este o tumoare rară și discutată.

Histiocitomul malign

Printre alte cazuri se poate cita cel descris de Titu Vasiliu, pornind dela histiocite speciale din jurul formațiunilor glandulare mamare, prezentând și sinciții. Cazul Șabad și Volcov, precedent amintit, cu retotel-

sarcomatoză, pare să aibă relații strânse cu histiocitomul și histiocitomatoza malignă.

Moulonguet îl denumește sarcom cu cele mezenchimale, iar Grynfeltt, mezenchimom.

Orientarea lipopexică a histioblaștilor și histiocitelor face legătura cu procesele xantomatoase maligne. Sarcom xantomatos este mai corect decât xanto-sarcom și corespunde proprietății elementelor sarcomatoase de a acumula electiv lipide, așa cum și poliblaștii histiocitari ai unui granulom se pot încărca cu lipide.

PROCESE TUMORALE NESPECIFICE PENTRU ȚESUTURILE HEMATOPOIETICE

Angio-sarcomatozele

Angio-sarcomatozele nu intră în neoplaziile țesuturilor hematopoietice decât dacă pornesc dela elemente speciale care, după excelenta expresie a lui Maximov, sunt endotelii ca elemente de litoral, dar totodată au aranjament reticulat. Pentru circuitul sanguin, astfel de elemente sunt reticulo-endoteliile propriu zise, din ficat, splină, cortexul suprarenal, antehipofiză (poate și pancreas), iar pentru circuitul limfatic, reticulo-endoteliile din sinurile ganglionare.

Exceptând apropierea de termeni și de așezare litorală, nimic nu poate justifica lărgirea și denaturarea conținutului celor două noțiuni de bază : endotelii comune, pe de o parte, reticulo-endotelii, pe de alta. Această apropiere, pur formală, este cauza unor extensiuni generatoare de confuzii, atât în teorie, cât și în clinică, dar mai ales în histofiziologie.

Revenirea la definiții sănătoase este impusă și de lipsa de fapte indiscutabile în favoarea unui diagnostic de endoteliom, pentru tumori care nu dovedesc cu nimic capacitatea lor de edificare parieto-vasculară, așa cum pe drept au obiectat Ribbert, Masson, etc.

O situație de graniță revine unor cazuri de *retoteliom* care poate desvolta lumene vasculare. El are deci tendințe hemangio - sau limfangiopoietice. In asemenea tumori pot alterna teritorii compacte difuze reticulare, cu teritorii cavernoase.

Hemangio-endoteliomul de ficat, precedent amintit, cu varianta sa malignă, poate fi un exemplu bine justificat aci. Am observat într'un caz de retoteliomatoză limfo-ganglionară o puternică formare de lumene limfatice.

Nu intră deci printre tumorile hematopoietice propriu zise nici acele cazuri de limfagio-endoteliom cu tendințe la formare de lumene limfatice nici endotelioame simple, care de altfel nu se pot identifica decât cu oarecare dificultate în publicațiile mai vechi, din lipsa unor metode cito-histologice corespunzătoare.

Limfo-granulomul malign

Pentru diagnosticul diferențial al tumorilor țesutului reticulo-histiocitar sunt amintite aci limfo-granulomul malign de tip Hodgkin - Paltauf - Sternberg și alte granuloame ori granulomatoze malignizate. Ele nu fac parte din cancerele propriu zise ale sistemului fiziologic al țesutului con-

Scanned with OKEN Scanner

junctiv, ci reprezintă un proces calitativ cu totul particular. Faptul că în tabloul lor histologic participă multe elemente retocitare și histiocitare nu poate deloc justifica confuzia pe care o fac încă unii autori între un proces granulomatos și unul oncotic propriu zis.

De altfel, evoluția concepțiilor este semnificativă. Ea este de primă importanță pentru problema sarcoamelor țesuturilor hematopoietice și în special a reto-sarcoamelor.

Problema originii tumorale sau infecțioase a rămas încă nerezolvată.

Să vedem premizele. Tumorile ganglionilor limfatici, ale splinei și măduvei oaselor, prezentând caractere oarecum particulare în unele cazuri, au atras atenția patologilor încă dela Hodgkin (1832). Ceeace constituia o trăsătură distinctivă în acele procese tumorale era, pe de o parte, multiplicitatea lor simultană, iar pe de alta, desvoltarea tumorală cu proliferare infiltrativă contrastând net cu eventuale manifestări infecțioase (febră, etc.). Caşexia și letalitatea confirmau caracterul malign. Singur criteriul măririi tumorale, depășind volumul altor adenopatii și splenopatii, nu permitea totdeauna o suficientă identificare față de tuberculoză, sifilis, etc.

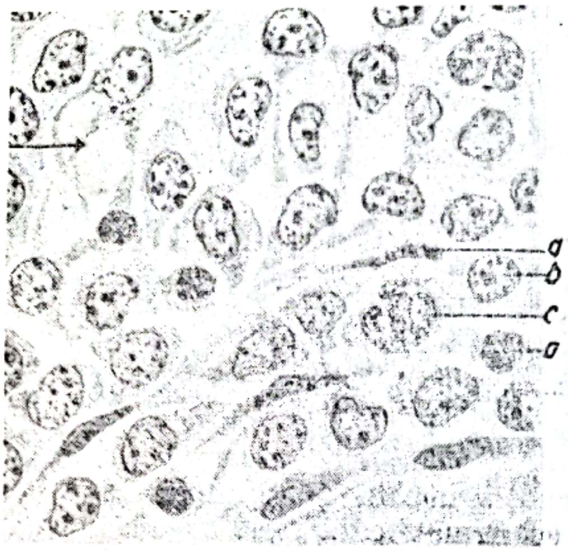
Din grupul pe atunci rău definit al acestor tumori sistematizate a fost izolată mai întâi leucemia, grație alterărilor evidente ale sângelui și tabloului anatomo-clinic, apoi leucemia aleucemică (Cohnheim, 1865); Kundrat (1893) a izolat limfo-sarcomatoza, iar Paltauf (1897) și elevul său Sternberg (1898) au precizat diagnosticul diferențial pentru o entitate nouă, limfo-granulomul malign, cea mai frecventă și caracteristică din grupul acelor ganglio-spleno-neoplazii.

Contra naturii canceroase a limfogranulomatozei maligne pledează: *a*) faptul statistic că limfogranulomatoza malignă nu a urmat creșterea ca frecvență a leucemiilor într'un ritm comparabil cu cel al cancerului, ci dimpotrivă, a rămas staționară în ultimele deceni; *b*) supraviețuesc 10 ani 8% din bolnavii bine tratați, iar 33% până la 5 ani; *c*) sângele nu arată nimic caracteristic și nici devieri leucemice; *d*) puncția sternală arată o deviere la stânga, ca în infecții, cu eozinofilie locală (Heilmeyer); *e*) puncția ganglionară dovedește că predomină elemente retocitare și histiocitare fără exclusivitate (Storti, Klima); *f*) se pot deosebi trei stadii: catar limfadenosinuzal și hiperplazie retocitară și histiocitară simplă; țesut de granulație caracteristic; fibroză și hialinizare; cele trei stadii pot coexista, în cazuri mai vechi; *g*) se găsește o foarte semnificativă polimorfie pe care o subliniază Abricosov; *h*) deseori se ajunge la amiloidoză, ca în urma acțiunii unor germeni piogeni (Paltauf); *i*) febră periodică cu viteză de sedimentare foarte mult crescută, diazo-reacție pozitivă în urină, albuminurie, etc.; *j*) lipsa de infiltrare a pielei, spre deosebire de limfo-sarcomatoză.

Contra naturii tuberculoase, după Heilmeyer, pledează clinica, bacteriologia, distribuția geografică, localizarea (în splină tuberculoza este rară, limfogranulomatoza malignă frecventă), ca și experiențele lui Terplan, Uhlenhut, Crăciun, Ursu și Gaspar.

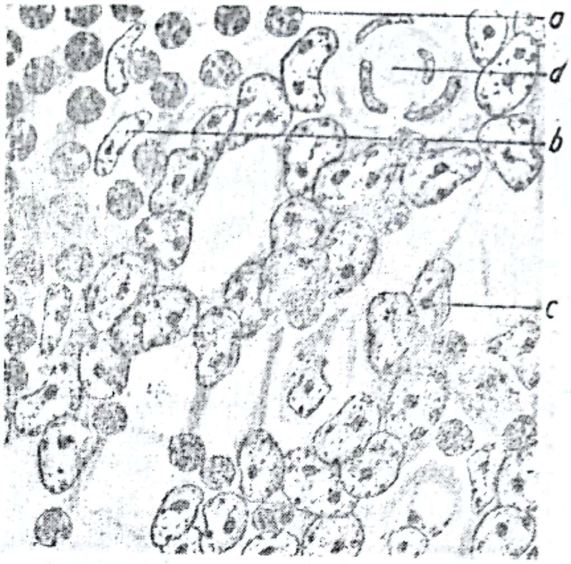
Nu se confirmă, după acelaș autor, nici tuberculoza aviară, nici alte infecții, nici reacția și corpusculii lui Gordon de natură virotică (deși unii autori au conchis pentru origina tuberculoasă).

Vera Danciacova admite un teren special, în direcția unei reacții endoteliale particulare. Nicolaev și Zimber (1929) ajung la concluzia că



a) limfocite; *b)* retocite; *c)* histiocite; *d)* retocite-fibrilare.

Fig. 5. Caz H. N. Reticulo-limfo-histio-sarcomatoză :



a) limfocite; *b)* retocite; *c)* endotelii reticulate cu; *d)* formațiuni stratificate concentric.

Fig. 6. Caz A. G. Reticulo-endotelio-limfo-sarcomatoză :

limfo-granulomul malign se datorește unei reacții deviate a terenului față de streptococi.

In același sens vorbesc observații făcute asupra „porții de intrare" cu ulcer în epifaringe. Extirparea acestui șancru de inoculare și a limfoganglionilor cervicali a dat vindecare, verificată 3 ani (Gierke); dar chiar și simpla extirpare limfoganglionară poate asigura vindecarea (Vail). Poarta de intrare mai poate fi însă în bronșii, tub digestiv, piele, și chiar în conjunctivă.

Localizarea este : 100% ganglioni, 84% splină, 63% măduva vertebrelor, 53% ficat, 30% bronho-pulmonară. Mai frecvent localizarea se face la sectorul retocitar și retotelial din ganglioni, splină, măduvă, pe când la sectorul histio-adventițial este incomparabil mai rară. Localizări digestive primitive au notat Lupu și Crăciun (1924), Titu Vasiliu (1940), etc. Rahisul inferior este mai des prins decât oasele iliace.

Diagnosticul diferențial se face cu toate tumorile țesuturilor hematopoietice, în special în cele limfoganglionare și splenice precedent amintite.

Sternberg și Heilmeyer se ridică împotriva diagnosticului de limfogranulom malign atipic. Diferitele grupări făcute în studiile, de altfel foarte pătrunzătoare, efectuate de Terplan și Mittelbach subliniază, credem, oscilațiile, nu de compoziție, ci de procente diferite ale elementelor componente, ca și de etape evolutive ale fiecăruia dintre aceste elemente.

In concluzie, limfo-granulomul malign rămâne o granulomatoză specifică. Noțiunea de granulom presupune capilare neoformate plecând dela capilare deja existente, deci nu dela reticulo-endotelii nediferențiate și omnipotente.

Că nu este nicio reacție de sistematizare retocito-histiocitară reiese din faptul că participă trei serii divers diferențiate : elementele retocitare și histiocitare, granulocite și fibroblaști.

Nu este însă exclus, credem, ca să existe nu o boală unică, limfogranulomatoza malignă, ci un grup de boli limfogranulomatoase maligne,

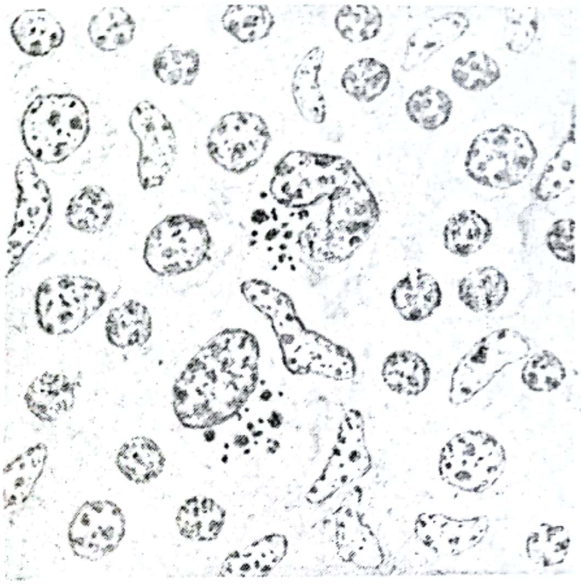


Fig. 7. Caz H. N. Idem. Unele histiocite conțin : incluzii grase, colorate specific (apar ca granulații negre în citoplasmă).

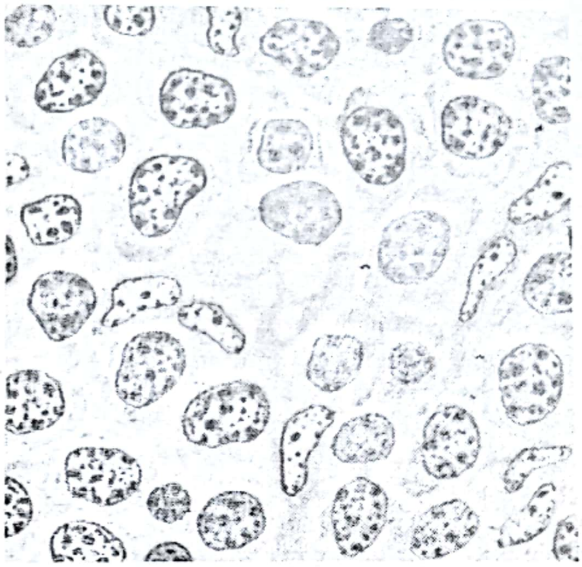


Fig. 8. Caz H. N. Reticulo-limfo-histiosarcomatoză : histiocite cu vacuole de macrofagie.

de acord cu „anomalii" ca cele citate de Pașin și Crici (1924), care, în cazul lor, au găsit anume celule mari în splină, ficat, măduvă, timus, plămân, cu focare necrotice și fibroase, diferind de lipoidoze, ca și de reticulozele cunoscute.

★

Practic vorbind, din literatură, ca și din studiul relativ întinsului material de sarcoame ale țesuturilor hematopoietice examinate, reto-limfo-histio-sarcomul reprezintă aspectul cel mai des întâlnit.

Cantitativ predomină proliferarea reticulară cu sinciții nediferențiate sau cu cito- și cito-dendro-reticule, în ochiurile cărora se află limfoblaști, limfocite, histiocite și macrofage, variabile ca număr și cu mici variații morfologice de grup. Situația aceasta privește sectorul limfoganglionar, cel mai des cercetat pe biopsii, piese operatorii sau material necropsic.

Această concluzie, pe care am afirmat-o din 1933, este astăzi pe cale de a fi unanim acceptată. Dificultățile întâmpinate provin din nelămuriri persistente asupra rolului jucat de histiocit în patologie și în special din faptul că legăturile cito-dinamice dintre retocit și histiocit nu erau suficient de clare.

Maximov subliniase însă paralelismul de evoluție dintre histiocite și celulele reticulare. Sincițiul reticular embrionar, așa cum este descris de acest autor, prezintă puternice analogii cu sincițiul reticular tumoral din reto-sarcoame. Cheia întregii probleme stă în chiar acest sinergism biotic, continuat pe plan patobiotic, fie simplu hiperplazic și metabolic, fie oncotic.

Pe lângă aceste dificultăți de ordin histo-fiziologic, mai intervin neau altele de ordin practic, și anume, diagnosticul diferențial dintre reto-limfo-histio-sarcom și limfo-granulomul malign. Ca și în limfo-granulomul malign, celule gigante mici se pot găsi destul de des și în reto-sar-

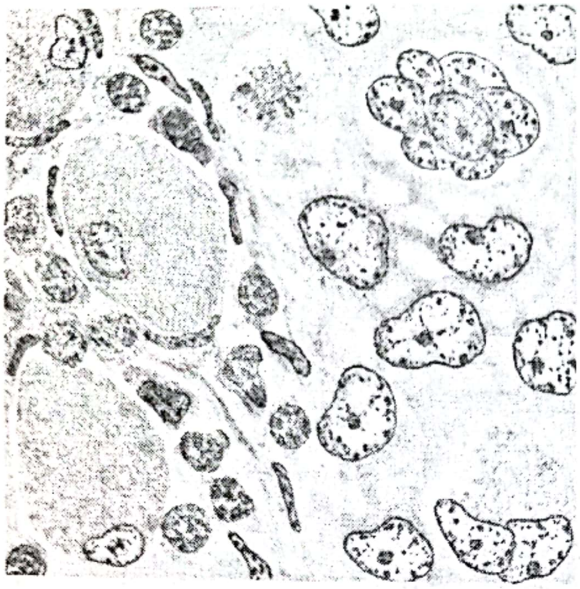


Fig. 9. Caz A. G. Reticulo-endotelio-limfo-sarcomatoză. Elemente gigante cu unul sau mai mulți nuclei.

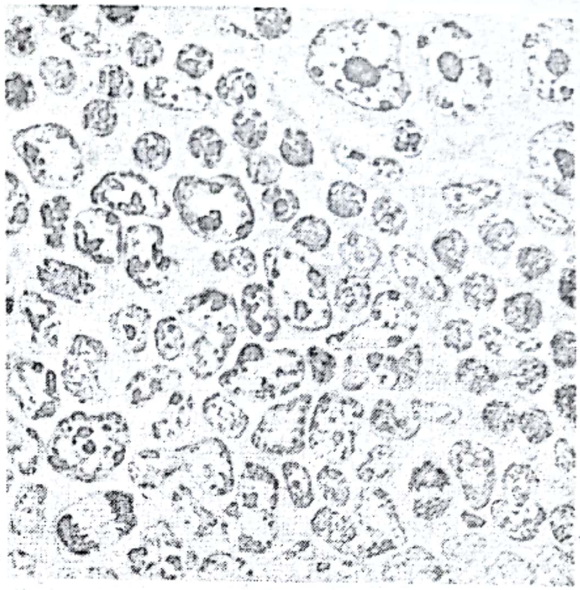


Fig. 10. Caz A. G. Aspecte cariolitice și cariorexice după radioterapie.

comul limfoganglionar. Caracteristic pentru aceste celule este că ele nu diferă, ca structură a nucleilor și a citoplasmei, de elementele retocitare și histiocitare vecine, așa că la măritor slab se disting greu sau deloc, iar la măritor puternic se disting câțiva nuclei relativ mici, încercuiți de același teritoriu citoplasmic.

Aceste mici celule gigante sunt sinciții sau simplaști; ele se aseamănă cu celulele Sternberg doar ca origină reticulo-histiocitară comună, dar diferă caracteristic ca treaptă evolutivă și ca deviație oncotică, în funcție tocmai de procesul limfogranulomatos malign nosogenic distinct. Celulele gigante din reto-sarcoame trebue căutate la imersie, căci sunt puțin aparente, nediferind de elementele retocitare și histiocitare vecine. Prezența lor poate determina, uneori, diagnosticul de limfogranulomatoză malignă atipică. Or, autorii citați se ridică net împotriva unui asemenea diagnostic, pe care-l socot ca nejustificabil. Dimpotrivă, celulele gigante din limfo-granulomul malign sunt foarte aparente prin citoplasma lor, care este fie intens bazofilă, motiv pentru care Masson le considera derivate din plasmocite, iar Rohr direct din celule reticulare în măduva oaselor, limfoganglioni, etc., fie slab acidofilă, dar cu striuri și cute longitudinale acidofile; ele diferă net de celulele gigante, mai ales prin nucleu, ca formă, volum, colorație, mitoze, centrosferă, cantitate de bazicromatină, nucleoli, etc.

Confuzia cu limfo-sarcomul este deasemenea evitabilă, dacă revenim la definiții juste. Limfo-sarcom este astăzi o noțiune cito-histologică și nu una anatomo-clinică. Mai precis, sunt necesare fixări, colorări și impregnări la înălțimea tehnicilor de astăzi, spre a preciza diagnosticul diferențial. Procedând astfel, limfo-sarcomul cu limfocite adulte (limfocitomul malign) este ușor de identificat, așa cum s'a detaliat mai înainte. Iar cât pentru limfo-sarcomul cu limfoblaști sau cu elemente zise atipice, aci un examen atent pe preparate corecte va arăta, fie limfoblaști, fie histiocite.

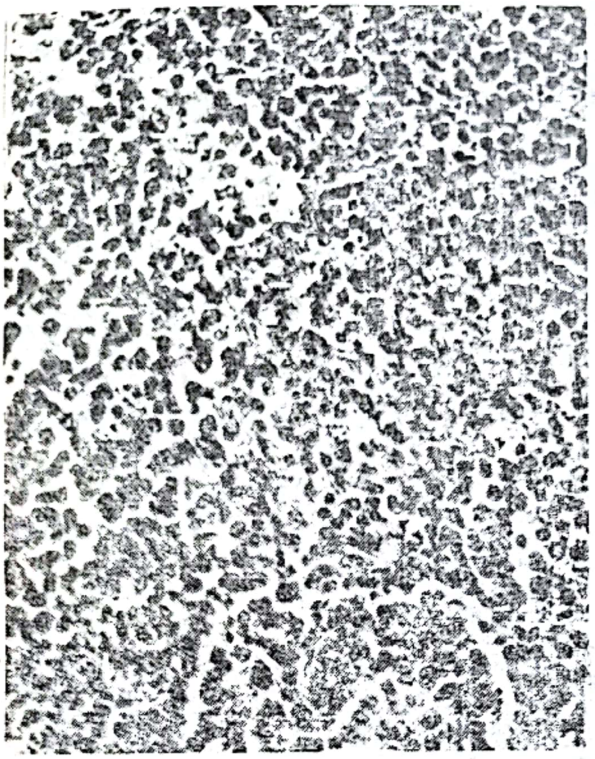


Fig. 11. Caz L. P. Reticulo-histio-sarcomatoză leucemică : ganglion inghinal.

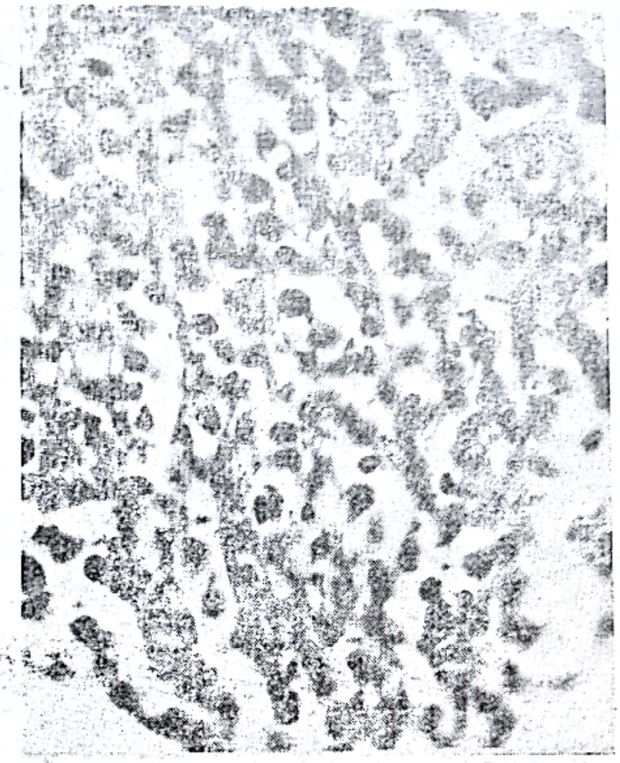


Fig. 12. Caz L. P. Splina.

De fapt, tot ce era element izolat și cu nucleu rotund se rubrica altădată ca limfocite sau ca limfoblaști, după cum nucleul era intens ori palid colorat, însă li se spunea „atipice". Dacă însă nu se admit ca atipice, în sensul sarcomatos, decât numai acele elemente care nu sunt identificabile ca retocite, histiocite și histioblaști tipici sau pe cale de evoluție plasmocitară, se ajunge foarte deseori la concluzia că limfo-sarcoamele zise atipice nu sunt altceva decât reticulo-limfo-histio-sarcoame.

Intervențiile chirurgicale nu pot da rezultate în procesele sistematizate maligne, ca mielo-sarcomatoza Rustițchi, reto-sarcomatoza osoasă Ewing, reto-sarcomatozele evoluate Oberling, limfo-sarcomatoza Kundrat, etc. Curieterapia și röntgenterapia cu aparate obișnuite deasemenea nu-și au locul în asemenea cazuri. Succesele obținute sunt rare.

Pentru procesele sistematizate, dimpotrivă, au aplicare : telecurieterapia și teleröntgenterapia, serul citotoxic antireticular, așa cum au arătat Bogomoleț și Marșuc, preparatul Parfențiev (o globulină cu acțiune de trombină), agenți carioclazici și, în genere, chimioterapia.

LEUCEMII, HIPERPLAZII ȘI NEOPLAZII ASOCIATE

Uneori se pot găsi leucemii asociate fie cu procese sistematizate simple hiperplazice, fie cu sarcoame sau cu sarcomatoze. Aceste procese au fost denumite de Davâdovschi și Criucov, sarco-leucoze.

Sunt grupate prin urmare aici cazurile celei mai grave, corespunzând cazului nosologic inițiat de Sternberg sub numele de leuco-sarcomatoze, spre a le separa net față de leucemii.

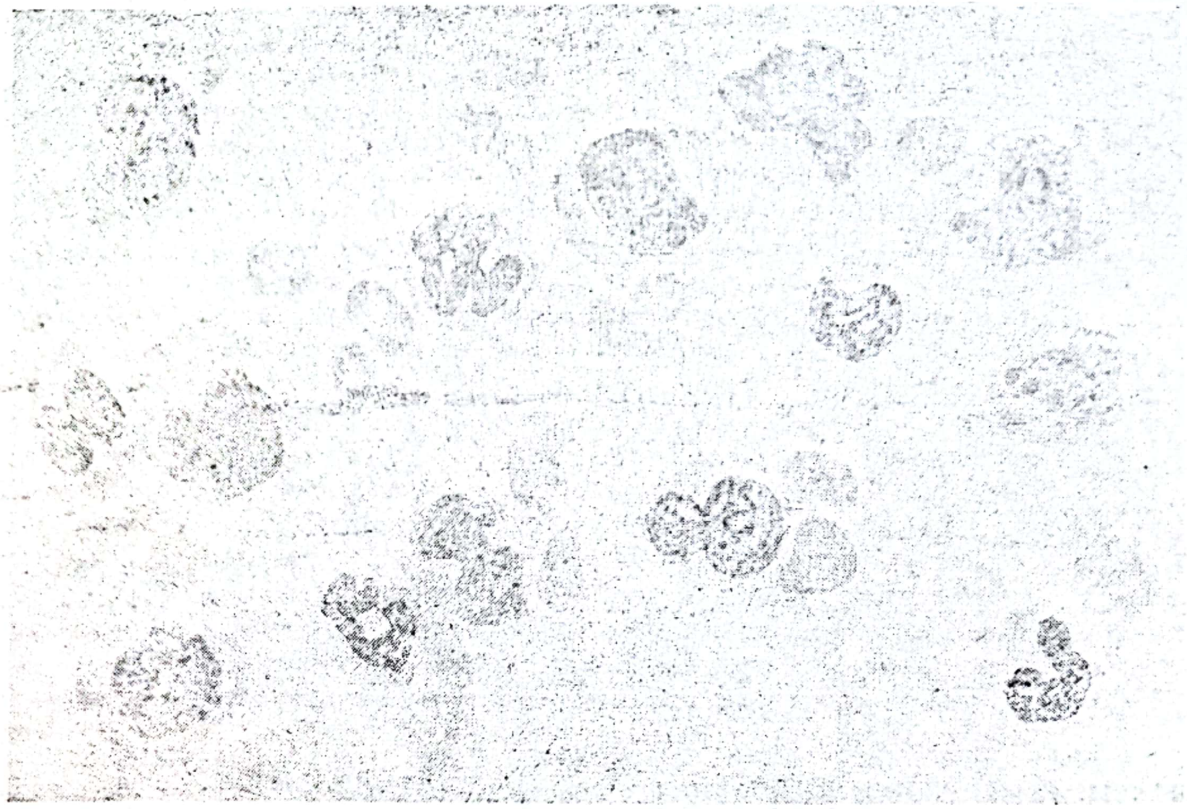


Fig. 13. Caz L. P. Reticulo-histio-sarcomatoză leucemică. Preparat din sângele periferic cu elemente monocitoide atipice (pe lângă granulocite neutrofile şi eritrocite).

Continuitatea fenomenelor patobiotice cere, dimpotrivă, a insista asupra relaţiilor care există între tabloul leucocitar, pe de o parte, şi acele diferite sindrome, pe de altă parte.

RETOCITOZE ASOCIATE CU LEUCOCITOZE

Cu totul demonstrative sunt, în acest sens, monocitozele şi monocitoidozele.

Monocitoza corespunde procesului de imunizare, deci este un termometru al activităţii reticulo-endoteliale dovedită ca eficace pentru organism. Injecţiile de ser, ca şi de extracte reticulo-endoteliale, sunt însoţite de o creştere a monocitelor din sânge, dar şi a poliblaştilor histioizi din ţesuturi, aşa cum se constată în alergia tuberculoasă experimentală (Nasta şi Crăciun, 1935).

Endotelita descuamativă a nodulilor Fraenkel (1913) traduce capilarita şi se asociază cu o leucocitoză cu forme monocitoide foarte semnificative în tifosul exantematic; leucocitoza poate trece de 100 000 pe mm³, cu 45—70% mononucleare (Danielopolu, 1917). Denumirea însumează de fapt limfocite mari, plasmocite, celule zise de iritaţie şi elemente monocitoide, în plus foarte numeroase umbre nucleare (Danielopolu şi Crăciun, 1936). In tifosul exantematic, participarea reticulo-endoteliilor nu este specifică: cantitativ o întrece endotelita comună, deoarece nodulii tifo-exantematici interesează orice capilare şi deci pe cele mai numeroase,

adică în primul rând pe cele obișnuite din cortex, bulb, dermul superficial, miocard, așa cum au constatat Davâdovschi (1921) și alți patologi sovietici, ca și Danielopolu, Lupu, Crăciun și Petrescu (1938), etc.

Monocitoza retotelială acută din variolă, varicelă, pojar, convulsivă, parotidită epidemică, își are echivalentul cronic în malarie, febra recurentă, dizenteria amebiană, kala-azar, leishmanioză, etc.

In toate aceste cazuri există hipersplenie.

Monocitozele arată acele forme monocitoide zise de tranziție, după Ehrlich, de iritație după Türk, Rieder, leucocitoide, endotelioide după Mallory, histioide, limfocitoide după Pappenheim, etc. Multiplicitatea numirilor traduce pe de o parte tendința de identificări morfologice tipizate, pe de alta, ipotetice derivări histogenetice, care astăzi sunt rezolvate, credem, în perspectiva unor metaplazii de regenerare cu devieri variabile.

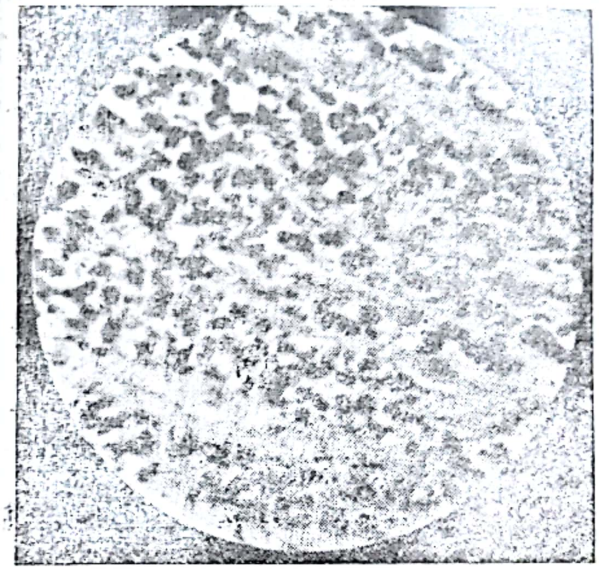


Fig. 14. Caz S. J. Reticulo-limfo-sarcom extraganglionar, interesând miocardul.

Criucov a dovedit că există o anemie monocitară în sprue. S'a constatat, de către Tatarinov și Silberman, că după injecții de ser Bogomoleț monocitele cresc, găsindu-se printre ele forme histioide și endotelioide, cu intensă macrofagie, atât în sânge, cât și în focarul inflamator (după Cavețchi și Diadusa, 1945).

Ștefan S. Nicolau și colaboratorii au numit megamononucleoză o creștere procentuală a monocitelor cu apariția elementelor Türk și Rieder, și a celulelor primordiale în circulația periferică. Autorii consideră această megamononucleoză ca un reflux morfologic al intoxicațiilor cum sunt cele cu cloraloză, bismut, mercur, venin de cobra, tutun sau cu toxină tetanică, tricocefalică, tuberculină, etc.

Clinic, autorii au constatat acest sindrom și după arsuri, răni de război, difterie, toxicoză infantilă, ca și după eritemul solar. Recent, Nicolau, Cajal și Mateescu au arătat importanța practică a megamononucleozei în intoxicațiile profesionale din industria chimică. Autorii nu dau niciun detaliu asupra aspectelor corespunzătoare ale sistemului fiziologic al țesutului conjunctiv. Ceeace ne face totuși să bănuim o retocitoză sau o retotelioză în aceste cazuri este notația autorilor că megamononucleoza apare experimental după raze X.

Or, razele X, în anume doze, produc experimental atât hiperplazie retocito-histiocitară sistematizată, cât și apariția de elemente monocitoide în sângele periferic, așa cum am constatat experimental (1933).

Mononucleoza infecțioasă sau boala Filatov (1885) — Pfeiffer (1889) — Türk (1905), grație serologiei, s'a dovedit a fi o boală unitară cu trei aspecte anatomo-clinice: 1) tumefacția idiopatică a ganglionilor limfatici, cum îi spune primul autor, febră ganglionară, după expresia celui de al doilea,

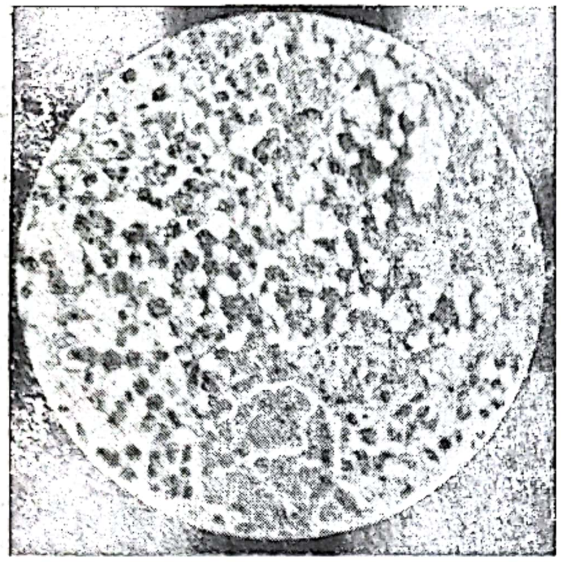


Fig. 15. Caz S. Reticulo-sarcom uterin.

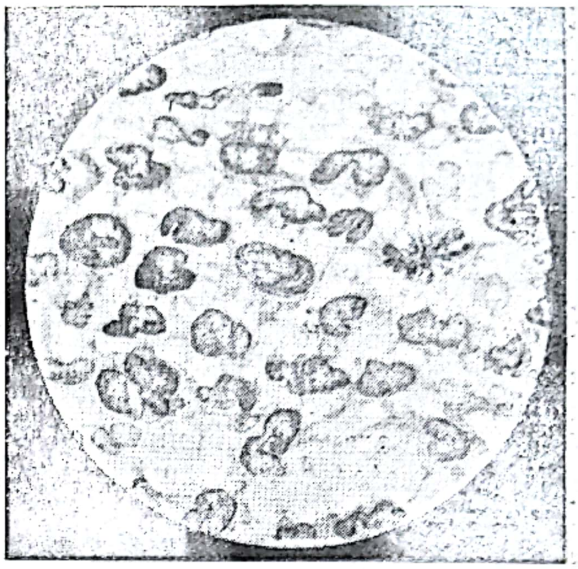


Fig. 16. Caz S. Apare mai net cito-reticulul la imersie.

sau limfomatoză sublimfemică acută, după ultimul autor, este de fapt o adenopatie generalizată febrilă cu spleno- şi hepatomegalie, apărând mai ales la copii, ca proces ciclic epidemic; excepţional se constată o localizare unică cervicală sau inguinală; 2) angina necrotică, simplă sau cu fuzospirili, dar asociată caracteristic cu monocite sau cu elemente limfoide; 3) forma febrilă hipertoxică, cu adenopatie şi splenomegalie apărând secundar, uneori cu hepato-nefrită ca semn al unei toxiinfecţii puternice la adulţi.

Leucocitoza atinge abia 16 — 20 000, rar 80 000, cu neutropenie relativă şi absolută, cu forme limfoide şi monocitare până la 85%. Nucleul este fenestrat, lax, cu nucleoli; reacţie pentru oxidaze negativă, tendinţă plasmocitară.

Patomorfic, ganglionii sunt măriţi (2—4 cm), cu capsula destinsă, fără periadenită, fără necroze, nici puroi, afară de cazul când coexistă complicaţii amigdaliene; pe biopsii, arhitectura este ştearsă, datorită unei intense hiperplazii de retocite, retotelii, limfoblaşti şi limfocite cu forme uneori anormale (Vlados, Chevalier, 1928), zise „mono-limfatice", găsindu-se uneori şi gigantocite.

Revenirea la normal este lentă ca adenopatii şi hemogramă. Persistenţa acestor simptome este foarte utilă pentru un diagnostic diferenţial retrospectiv.

In splină şi în măduva sternală se constată retocitoză cu elemente histio-limfo-monocitoide.

Concepţia unitară a acestei boli, aşa cum s'a impus în ultimul timp, se bazează atât pe observarea în timpul aceleiaşi epidemii a tuturor tipurilor clinice amintite, dar mai ales pe reacţia serologică Hăngănuţ (1924) — Deicher (1925) — Paul şi Bunnel (1932), precum şi pe trecerea experimentală la antropoide (Bland, 1931), etc.; Saharov şi Gutcova au găsit forme filtrabile.

Limfocitoza infecţioasă acută ajunge la cifre extrem de mari, 15 — — 150 000 leucocite cu 70—90% limfocite, care însă sunt adulte, normale.

Fig. 17. Reticulo-histio-limfo-sarcomatoză extraganglionară.

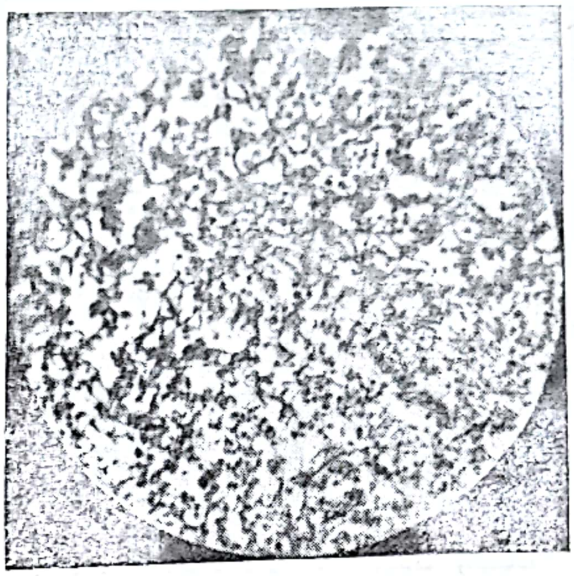


Fig. 18. Același caz. Impregnare de reticul

Sunt crescute și eozinofilele. Reacția Hăngănuț-Deicher-Paul-Bunell este constant pozitivă. Puncția sternală arată un aspect normal pentru elementele mieloide și eritrocitare, cu mare exces de limfocite. Caracteristică este. lipsa oricărei măriri a limfoganglionilor și a splinei. Participă și nevraxul, uneori simptomele de atingere a sistemului nervos putând să marcheze debutul (Voiculescu și Gh. Marinescu, 1951).

S'ar părea că este vorba de o evacuare a limfocitelor în sângele circulant, căci nu este adenopatie, nici splenomegalie, iar puncția sternală nu arată decât proporții minime de limfoblaști (1,5%) și de mezolimfocite (Maximov 2%).

Evoluția constant benignă menține problema pe terenul hematologiei clinice, mai ales din lipsa punctatelor și biopsiilor.

RETOCITOZE ASOCIATE CU LEUCEMII

Asocieri cu leucemii limfatice

Se cunosc cazuri de reticuloze limfadenoide (în ganglioni, splină, etc.), verificate necropsic, însoțind o leucemie limfatică.

Se mai cunosc dela Pautrier (1937) 4 cazuri de reticulo-histiocitoze extralimfadenoide (paralimfatice) sistematizate. Deși din tabloul microscopic lipsesc elemente exudative (neutrofile, etc.), neovasele și chiar fibroblaștii, i s'a spus pe nedrept „granulomatoză". Leziunile erau localizate la pielea capului și față (vindecate cu raze X), fie ca eritem anular cu leziuni viscerale, cu evoluție fatală în 2 ani, fie cu diseminări multiple și moarte în câteva luni, fiind radiorezistente. Sindromul leucemic era de tip acut sau cronic.

Asocieri cu leucemii mieloide

Diagnosticul diferențial obișnuit de micromieloblaști se pune în aceste cazuri numai pe punctate, căci piesele de necropsie ajung rapid

la autoliză, împiedicând corecta identificare a mieloblaștilor. Diagnosticul de limfo-sarcom sau de limfadenoză poate fi deci greșit pe piese de necropsie, ca și pe preparate histologice obișnuite.

Un caz cu totul edificator este raportat de Heilmeyer; patologul a pus pe biopsie diagnosticul de „limfom leucemic cu celulă mari". Bolnavul avea la început o hemogramă indiferentă, care ajunge apoi la 22 600 leucocite, cu deviere la stânga, cu 73% neutrofile; acestea sunt apoi treptat înlocuite cu elemente mari, crezute a fi limfoblaști (în sensul diagnosticului pus de patolog), identificate în fine ca paramicromieloblaști, cu oscilații între 3 000 — 46 000, în funcție de tratamentul cu raze X. Asemenea dificultăți de interpretare sunt cu totul instructive.

Alt caz cu mici adenopatii, angină și anemie, evoluând de două luni, în hemogramă arăta 1 300 000 eritrocite, trombocite 90 000; leucocite 5 200 cu neutrofile 14%; eozinofile 3%; mielocite 1%; metamielocite 1%; promielocite 2%; mieloblaști și elemente nediferențiate 32%; monocite 4%; limfocite 42%; retotelii 1%. In măduva oaselor se găsesc 11% hemohistioblaști. Fundul de ochi arată hemoragii peripapilare. Evoluția a fost acută, bolnavul sucombând într'un acces febril la 40,6°. Pe materialul recoltat la necropsie s'a găsit: reticuloza cu diferențiere mieloblastică în splină, măduvă, papile oculare, etc. Diagnostic: reticuloză diferențiată mieloblastic cu granulopenie.

Intr'un alt caz, la un bărbat de 20 de ani cu gingivoragii și astenie progresivă, atât în sângele periferic, cât și în mielogramă predomină monocitoide riederiforme, iar necropsia a arătat o reticulo-histiocitoză, cu diferențiere mieloblastică riederiformă în splină, ganglioni, măduvă, ficat (Cazal).

Asociere cu leucemie monocitoidă

Sub numele de reticulo-endotelioză leucemică, Svircevscaia (1928) publică un studiu minuțios, identificând în circulația periferică elemente nematurate care corespund denumirii de endoteliomonocit (Sabin, 1912) de histioblast (Kiyono, 1914) de promonocit (Hittmair, 1922), de monoblast (Ferrata, Naegeli); această ultimă denumire corespunde treptei celei mai nediferențiate din seria mieloidă și limfatică, după Criucov (1925).

Svircevscaia a urmărit la un bărbat de 27 de ani, cu febră moderată, creșterea leucocitelor dela 6 630 până la 416 000 în 4 luni, cu 96,2% monocite, dintre care 95,8% monoblaști.

Necropsia a arătat un ficat mărit prin stază, cu elemente kupferiene tumefiate, iar în capilare numeroase elemente monocitoide. Splina era mare, cu infarcte recente sau fibrozate, cu reticulo-endotelioză, elemente descuamate arătând (în parte) oxidaze pozitive și cu foliculi atrofiați.

In măduvă s'a găsit aceeași reticulo-endotelioză ca în splină, fără hiperplazie limfoidă. S'au mai găsit bronhopneumonie recentă, vechi leziuni tuberculoase calcificate. Antecedente malarice.

Cazul Merklen și Wolf (1928) arăta deasemenea o proliferare difuză reticulară în ganglioni, splină, măduvă, și o proliferare reticulo-endotelială în sinurile splenice, cu metaplazie monocitoidă în măduvă; reacție kupferiană nulă; leucocite 20 500—35 000 cu monocite și monoblaști 71—81%; hemohistioblaști 14—18%; mielocite 1%; limfocite 14%—1%; eritrocite nucleate 17%.

Ewald a etichetat ca reticulo-endotelioză leucemică un tablou constatat la un bărbat de 60 de ani cu 1 250 000 eritrocite; hemoglobină 22%; valoare globulară 0,9%; leucocite 15 000 cu 94,75% celule matcă; 0,25% monocite, limfocite 4%; neutrofile 1%. La necropsie nu s'au găsit infiltrate leucemice; în schimb, toate organele, dar mai ales splina și măduva, erau infiltrate cu foarte numeroase celule matcă.

Scanned with OKEN Scanner

Un deosebit interes îl prezintă studiul leucemiilor cu hemocitoblaști, cărora li s'ar putea spune hemocitoblastoame leucemice. Evoluția lor acută, cu diateză hemoragică, cu angină necrotică, icter, febră septică și anemie intensă corespunde tabloului terminal. Hemograma arată fie elemente monocitoide, deci forme relativ evoluate, fie elemente foarte variate ca formă și întindere, cu nuclei divers conformați, indicând un stadiu mai puțin evoluat și mai apropiat de aspectul histiocitar.

Acest sindrom a fost numit de Cazal reticuloză histio-monocitară. Numele este plastic, dar pe de o parte nu amintește cu nimic caracterul leucemic, care domină tabloul clinic, iar pe de alta, pune accentul pe histiocitoză, care nu apare clară.

Dimpotrivă, leucemia monocitară, așa cum au descris-o Reschad și Schilling (1913), poate evolua fără nicio reticulo-endotelioză, ci numai cu metaplazie mieloidă (în ganglioni mezenterici, măduvă și splină); de exemplu, la un bărbat de 33 de ani cu 15 000 — 43 000 leucocite, din care 64,4% monocite cu nucleu polimorf; 7,4% cu nucleu rotund; limfocite 12%; neutrofile segmentate 10,6%; neutrofile nesegmentate 2,2%; metamielocite 4%; mielocite 0,2%; celule Rieder 0,4; tablou acut. Dimpotrivă, alte cazuri au adus imagini de paralelism net între reticulo-endotelii și profilul sanguin (Ferrata). Abricosov și Vulf (1929) găsesc monocitoide endotelioide.

Interpretarea elementelor „citemice" cu paramieloblaști după Naegeli, sau ca celule matcă degenerate sau ca limfoidocite, etc., are mai mult o importanță doctrinară decât practică, fiind vorba în realitate de elemente imature, trecute din țesuturile hematopoietice în sânge. Explicația ar fi, după Rohr, că focarele leucemice extramedulare sunt deservite de o circulație deschisă, diabeza lor fiind astfel mult ușurată. Cât pentru maturarea celulară, ea pare să joace un rol foarte puțin important. Se deosebesc următoarele tipuri de leucemie monocitară: *a*) un tip Schilling cu proliferare reticulo-endotelială și origină extramedulară a elementelor leucemice și *b*) un tip Naegeli, cu origină medulară a elementelor leucemice.

O puternică leucocitoză subleucemică cu elemente monocitoide apare în neuro-dermato-miozită, când starea generală se agravează. Microscopic se găsesc infiltrate dense reticulo-limfo-histioide, începând cu un grup muscular, cu tegumentul și nervii respectivi, generalizându-se apoi și terminând letal în aproximativ 2 ani, în caşexie.

Asocieri cu leucemie megacariocitară

N. G. Lupu și Mircea Petrescu au identificat ca sindrom aparte: mieloza megacariocitară.

De altfel, Titu Vasiliu și Dahnovici au publicat un caz de aleucemie megacariocitară a splinei, megacariocitele fiind derivate din elemente splenice.

In aceste cazuri se găsesc megacariocite abundente în focarele și câmpurile de metaplazie medulară din ficat, splină, plămâni și rinichi. Hemograma arată deasemenea megacariocite. Cazurile sunt rare.

Asocieri cu eritremia

Se cunosc următoarele două tipuri principale de reto-eritroblastoze:

Reticuloza eritroblastică simplă, fără megacariocitoză, sau eritremia acută, *eritromieloza* acută, boala lui Guglielmo.

Clinic, se caracterizează prin febră constan ă, variabilă, splenomegalie mare, hepatomegalie moderată, anemie intensă, sindrom hemoragic. Evoluția este de obicei acută (până la 2 luni), letală.

Hemograma este patognomonică, deoarece arată pe mm^3 600 — — 250 000 eritroblaști bazofili, pro- și paraeritroblaști, pe lângă elemente monocitoide și hemohistioblaști. Mielo-, spleno- și hepatograma arată o caracteristică hiperplazie reticulo-endotelială (mai ales în măduvă) și, în plus, o neoformare eritroblastică intensă. Cazul Alexeev arată trecerea spre mieloza acută.

Reticuloza eritroblastică cu megacariocitoză (Croizat și Guichard, 1934). Clinic, tabloul este puțin caracteristic : splină enormă, dură, netedă ; hepatomegalie moderată ; adenopatie inconstantă. Evoluția este acută (2 — 4 luni) sau cronică, dar totdeauna fatală. Hematologic, se găsesc anemie, leucocitoză sau leucopenie. Procesul a fost descris ca aleucemic. Mielograma nu arată uneori nimic caracteristic ; alteori se găsește hiperplazie pe toate trei seriile.

Splenograma arată metaplazie mieloidă cu dublă diferențiere, spre eritroblaști și megacariocite. Predomină megaloblaști, normoblaști, promegaloblaști, ca și diversele stadii ale megacariocitelor. Hepatograma : la fel cu splina.

Necropsia a mai arătat în rinichi, plămâni, ganglioni aceeași metaplazie mieloidă din splină și ficat, diferențieri megacariocitare, hipertrofia și hiperplazia reticulo-endoteliilor în ficat și în splină. Măduva oaselor arată focare de aplazie foarte înaintată. Se cunosc și cazuri cu osteoscleroză. Roulet a publicat un caz la care hemograma arăta 20 000 leucocite cu predominanța mielocitelor, normo- și megaloblaștilor.

O eritroleucemie acută sau eritroblastoză cu reacție eritroidă publică recent Bednăr și Karpissek din Praga.

Forma cronică se cunoaște dela Heilmeyer-Schöner.

RETO-SARCOAME ASOCIATE CU LEUCEMII

Asociere cu leucemia limfatică

Reto-sarcoamele fiind foarte adesea evoluate limfoid, ca reto-limfosarcoame, expresia lor „citemică" s'a întâlnit numai uneori, dar de obicei rămân aleucemice (Alexeev, 1952).

Richter a publicat un caz de reticulo-sarcom-limfo-ganglionar generalizat, cu leucemie limfatică și infiltrate leucemice în ficat (2 600 g). Hemograma arăta : 98 400 leucocite cu 90 % limfocite. Evoluția a fost de 4 luni la un bolnav de 46 ani. Procesul leucemic cronic ar fi fost asociat, în ultimele 2—3 luni, cu reticulo-sarcomatoză. Rohr, Titu Vasiliu au publicat cazuri similare. Reacția oxidazelor exclude paramieloblaștii. Pot fi identificați deseori limfoblaști.

Un caz de retotel-sarcom în mediastin cu leucemie limfatică cronică a publicat Roulet (1933), iar Ahström a descris un caz de reto-sarcom al cavității nazale cu o leucemie limfatică (428 000 leucocite, predominând limfocitele).

Faptele de observație arată că între leucemii, tumori și aceste două leziuni asociate nu sunt deosebiri apreciabile, nici ca aspecte celulare în țesuturi sau în sânge, nici ca distribuție topografică. Dintr'o cazuistică mai întinsă de 74 de observații, reiese fie că în cursul unei leucemii limfatice apare secundar o tumoare izolată, fie invers, că apare întâi tumoarea și apoi se constitue tabloul leucemic. Evoluția acută înseamnă o malignitate extremă. Cu alte cuvinte, față de leucemie, procesul sarcomatos nu se

Scanned with OKEN Scanner

caracterizează suficient histologic, deosebindu-se doar prin depășirea capsulei și infiltrarea distructivă a țesuturilor vecine. Din lipsa unor diferențe histologice destul de clare, M. B. Schmidt a propus să se decidă macroscopic, nu microscopic, dacă prevalează leucemia ori sarcomul.

Leucemia cu sau fără limfo-sarcom se poate produce experimental la rață dacă se inoculează virus Rous (de sarcom al găinilor) chiar dela ieșirea din ou a puilor de rață.

Alexeev (1950) găsește în reto-sarcoame celule limfo-reticulare atipice.

Asociere cu leucemia mieloidă

Aci s'au observat tumori asociate numai cu leucemii acute, ca de exemplu : reticulo-sarcom mediastinal evoluat și leucemie cu micromieloblești (reacție negativă de oxidaze) ; sau retotel-sarcom axilar și cervical asociat cu leucemie mieloidă, etc. Sunt mai rare cazurile de mieloblastoame asociate cu mieloze cronice (Apitz, Frugoni, etc.).

Leucemii cu plasmocite

Se știe că în boala Rustițchi celule de mielom pot trece în sânge, uneori în proporție destul de mare, dar leucemiile cu plasmocite sunt foarte rare.

Elementele de mielom sunt în general sedentare, nu tind a invada circulația, spre deosebire de mieloblești și derivatele acestora. Intervine aci, credem, faptul că celulele de mielom au caracterul de retocite orientate plasmocitar și nu de plasmocite libere. Dificultatea de interpretare este legată de anume defectuozități ale tehnicii, asupra cărora se va reveni.

Ca exemplu de leucemie cu plasmocite (39 640 leucocite cu 72% plasmocite) asociată cu mielom se poate cita cazul publicat de Glutzinsky și Reichenstein.

Un alt caz de leucemie plasmocitară în mielom îl aduce Heilmeyer (85 000 leucocite și 78% plasmocite). Osgood și Hunter găsesc treceri dela boala Rustițchi la infilitrate difuze cu plasmocite, interpretate ca un stadiu inițial. De altfel în această boală coexistă deseori infiltrate difuze și formațiuni tumorale.

Se mai cunosc două cazuri de leucemie plasmocitară cu spleno- și hepatomegalie, adenopatie mică, anemie și trombopenie progresivă (Fleischhacker și Klima).

Intr'un caz, cu 29 000 plasmocite bine caracterizate, dar mai mici decât cele din boala Rustițchi, nu s'au găsit nicăieri tumori propriu zise, ci numai infiltrate cu plasmocite mai ales în măduvă, iar în alt caz asemenea infiltrate se găsesc și în splină, ficat, ganglioni limfatici.

Intr'un caz aleucemic erau 1—2% plasmocite la 4 100 leucocite, dar totodată existau puternice infiltrate difuze în rinichi și alte organe. Alte cazuri arată trecerea spre tumoare.

Cloro-leucemia

Un asemenea caz aduc recent Donner, Stréda și Vanèk (1951) din Praga. Tabloul se manifestă ca leucemie limfoidă, monocitoidă sau mieloidă. Prima variantă este cea mai frecventă, iar cea monocitoidă arată

elemente foarte voluminoase (Trevicic, 1903). Numărul elementelor agranulate în aceste două feluri de leucemii poate ajunge la 491 000, Alexeev (1952) a găsit în *cloro-leucoze* hemocitoblaşti, mieloblaşti şi paramieloblaşti.

Variaţii similare apar în procesele mieloide, uneori cu multe eozinofile. Dela un tablou de anemie megaloblastică în clorom se poate trece la cel de leucemie acută.

Histologic, tumorile corespund leucemiei; ele arată o creştere infiltrativă şi distructivă, traversând capsula şi pereţii vasculari, cu metastaze heterotipice la distanţă şi atipii celulare. Debutul este fie în ţesutul limfadenoid, fie în cel mieloid. Sunt treceri insensibile spre leucemiile care au o proliferare mai agresivă. Uneori se produc compresiuni spinale Saltâcov).

Evoluţia este de leucemie acută; diferenţa constă în creşterea mai agresivă, prezenţa anomaliilor celulare mai dese şi marcate şi comportarea asemănătoare cu a emboliilor canceroase a localizărilor secundare.

Diagnosticul diferenţial se face cu limfo-sarcomatoza şi cu boala Rustiţchi.

Etiologia este necunoscută, iar simpla coincidenţă cu tuberculoza nu poate avea nicio semnificaţie.

Asociere cu leucemie monocitoidă

Se găsesc publicate mai puţine cazuri de creştere tumorală propriu zisă în asemenea asociere.

De exemplu: reto-limfo-histio-sarcomatoză cu rare plaje sinciţiale şi metastaze în ficat, miocard, măduva oaselor, hipofiză, cu leziuni ale nucleului bandeletei optice şi nucleului ventral al tuber-cinereului şi, comparativ, diabet insipid de 5 litri pe zi şi mai mult; concomitent, leucemie monocitoidă; leucocite 41 000 cu monocitoide 60%; neutrofile segmentate 22%, nesegmentate 3%; mielocite 3%; limfocite 10%; limfoblaşti 1%; normoblaşti 2%; evoluţie şase luni 1/2 (Crăciun, I. T. Nicolescu, Vl. Missirliu, 1934).

PROCESE MULTIPLE ASOCIATE

Asocieri leucemice

Mai pot fi menţionate pe scurt şi alte asocieri.

Arinchin a găsit în măduva sternală un mare număr de reticulo-endotelii tinere nematurate coexistând cu o leucemie acută. Acest fapt îndeamnă la cercetări pe cât mai multe regiuni de schelet (la necropsie), dar şi pe adventiţii vasculare, etc.

Eritroleucemiile cu reticuloză, cu neoformare abundentă de elemente monocitoide, dar şi de eritrocite nucleate, constitue o asociere care arată că reticulo-endoteliile nu mai pot produce granulocite, dar pot produce eritrocite nucleate, ca şi cum acestea ar fi două funcţii complect separate. Barth a notat asociere de leucemie mieloidă cu endotelioză leucemică. Se cunosc deasemenea asocieri triple: reticulo-sarcom cu leucemie mieloidă şi cu leucemie eritroblastică.

Alt caz: leucemie acută asociată cu mieloblaşti 63%, mielocite 4%; monocite şi monoblaşti 23%; umbre 7%; limfocite 3%; leucocite 200 000 — 270 000; necropsia arată reticuloză cu descuamare în ganglioni, mai slabă în splină; metaplazie în ţesutul conjunctiv al mediastinului cu formare de monocite; măduvă mieloidă (Merklen şi Wolf, 1927). Aceşti autori mai aduc cazuri cu aflux de monocite (33%) şi monoblaşti (22,8%) în

cursul unei leucemii mieloide, în care, după tratamentul cu raze, dispar aproape total elementele monocitare și boala evoluează mai departe ca o leucemie mieloidă cronică.

Tot acești autori observă că este mai rară interesarea simultană a sistemelor histio-monocitar și limfoid. Reacția histio-monocitară a mai fost observată în anemii megaloblastice acute (Castellino, 1921, Vasiliu, 1923, etc.).

Ganglionii limfatici pot arăta, ca fiind net separate, procesele de retoteliază și de limfadenoză, ambele leucemice, ca în cazul Apitz.

Retotelioza numită de Lübbers (1935) poliblastică leucemică este de fapt o formă asociată multiplă.

La un bărbat de 35 de ani, acest autor constată o tumoare cervicală de 12 cm. Hemograma arată leucocite = 39 000 cu 39% neutrofile; 33% neutrofile nesegmentate; 20% forme tinere; 6% limfocite; 9% monocite. Necropsia mai arată noduli în plămâni, ficat, splină, ganglioni pulmonari și mezenterici, măduva oaselor, vertebre, psoas. Microscopic: reticulo-sarcomatoză cu diferențieri multiple: mieloçite, mieloblaști, eozinofile, monocite, plasmocite, „celule segmentare", chiar și în ganglioni și în splină. Dar în ficat și măduvă este o simplă reticulo-endotelioză locală, pornind (de exemplu) direct din elemente kupfferiene și nu ca metastaze, iar în psoas, proliferarea pornește dela adventiții.

Autorul vorbește de o proliferare retocitară în toate seriile leucohematice, iar școala franceză o numește „leucoză disarhică".

Sunt alte tablouri încă mai greu de clasat, căci sunt relativ rare. De exemplu, displazia osteomielopoietică, denumită astfel de Rusacov, numită încă: leucemie (sau anemia, leucoza, pseudoleucemia, mieloză) osteoclerotică sau mielofibroză, sau mieloză aleucemică osificantă. După Rusacov este vorba aci de o scleroză a măduvei oaselor cu tablou leucemoid.

Asocieri neleucemice

Acestea prezintă, credem, un deosebit interes practic, cerând un tratament adecvat întinderii, iar teoretic, ele invederează boala canceroasă pe organism.

Astfel, Ungar a publicat un caz de reto-sarcom umeral cu metastaze multiple, asociat cu o hiperplazie netumorală simplă retocito-histiocitară în splină, ficat, limfoganglioni și măduvă. Este greu de spus, așa cum afirmă unii autorii, că aci nu era nicio relație între sarcom și hiperplazia simplă. Dimpotrivă, ambele reprezintă etape succesive ale unui proces oncotic.

Heilmeyer a descris un caz de retotel-sarcom asociat cu limfadenoză aleucemică.

Alți autori au găsit limfogranulomatoză malignă asociată cu proliferare sarcomatoasă de origină reticulară sau endotelială.

*

Un studiu de ansamblu asupra acestor „hemoblastoze" se datorește lui Rössle. Diferitele asociații posibile amintite ca exemplificări (practic relativ greu de tratat) prezintă interes teoretic pentrucă indică legături strânse între diferitele teritorii hematopoietice ca răspuns patobiotic la anumie cauze și condiții patogene. Davâdovschi și Criucov le spun sarcoleucoze.

Clasic erau împărțite de Sternberg (care a creat acest cadru nosologic) în leuco-sarcomatoze și mielo-sarcomatoze; apoi Heilmeyer distinge: limfo-sarcomatoze, mielo-sarcomatoze și cloro-leucemii. Aceste clasificări

prezintă lacuna de a nu cuprinde explicit diferitele feluri mai recent cunoscute de leucemii, precum cele cu eozinofile, plasmocite și mai ales monocitoide (vezi și C. T. Nicolau).

Credem că deocamdată apare mai simplă denumirea de sarcoleucoze, ca denumire generică, precizându-i în subsidiar atât primul, cât și al doilea termen. Pare a fi însă mai conform cu faptele de a pune accentul pe leziunea sistemului fiziologic al țesutului conjunctiv, ca leziune de bază, având un eventual răsunet sanguin; de exemplu, reto-sarcom cu leucemie monocitoidă, etc. (ar fi impropriu, ca neclar, un nume mai scurt precum limfo-sarcomatoză).

S'a spus că distincția dintre leucocitoze și leucemiile limfocitare sau mieloide este mai ușor de făcut decât între hiperplaziile reticulo-endoteliale simple și cele cu leucemii cu elemente derivate din retotelii (Heilmeyer). Credem că această greutate de a preciza limita arată profunda și naturala continuitate între retotelioze și „retotemii", exprimând continuitatea fizio-structurală pe organism dintre sânge și retoteliile sale. La fel pentru sectorul limfatic. O atare continuitate este uneori exagerată în patobioze, care prin amplificare dovedesc sinergisme altfel latente.

In vechea patologie celulară, o mare dificultate teoretică o prezintă problema identificării celulelor zise atipice. De fapt, în acest capitol al hemoblastozelor, asemenea „atipii" traduc participarea țesuturilor la profilul hemogramei. Acele elemente sunt atipice doar față de schema clasică, care nu admitea în circulație elemente fără altă identitate decât cea limfocitară ori cea mielocitară. Dar atare elemente citemice nu sunt deloc atipice față de țesuturi, mai ales față de cele neoplazice. Un progres practic se poate cuceri aici prin aplicarea sistematică a tuturor metodelor, spre o cât mai bună identificare citologică, reducând cât mai mult aplicarea calificativului : atipic.

Problema, veche și complexă, a leucemiilor a luat o nouă orientare. Renunțându-se la izolarea hematologiei și folosind puncții, punctate, biopsii, necropsii și experimentare, cu sinteza fiziopatologiei clinice, înțelegând organismul ca un întreg condus și adaptat nevristic, tabloul hematologic al leucemiilor nu se va putea studia într'adevăr decât în cea mai strânsă legătură cu sistemul fiziologic al țesutului conjunctiv și cu starea întregului organism.

La fel retocito-histiopatiile de orice fel (adenopatii, splenopatii, etc.) nu se pot înțelege decât complectând tabloul lor cito-histologic cu cel hematologic și cu cel fiziopatologic.

Leucemiile au fost interpretate ca hiperplazii sistematizate de către Naegeli, deoarece : *a*) participă simultan formațiuni limfoide și mieloide, cu adaptarea metaplazică corespunzătoare felului de leucemie; *b*) lipsește o tumoare primitivă; *c*) leucemidele superficiale ori profunde sunt leziuni de sistem, nu metastaze.

Abricosov mai amintește că : în limfadenoza leucemică, ganglionii arată hiperplazii în foliculi și cordoane, dar nu în sinuri; *deși sunt mult măriți, ei nu arată periadenită, nici creșterea infiltrativă*, ca procesele tumorale (limfo-sarcom, limfo-sarcomatoză, limfogranulomatoza malignă, etc.). Alt fapt este că, în mieloză, ganglionii sunt mai puțin măriți, iar infiltratul leucemic predomină sau începe în sinuri, ori se găsește în jurul pediculului vascular, în adventiția care conține elemente diferite de cele din țesutul limfadenoid. Putem admite deci că retoteliile din sinusoide, pe de o parte,

și pe de altă parte elementele retoctare și histiocitare adventițiale se comportă altfel decât retoteliile și elementele retocitare și histiocitare din restul ganglionului. Această limitare la hil pledează, credem, deasemenea contra unui proces canceros propriu zis.

La fel, în ficat, Abricosov amintește că procesul este diferit în mieloze față de limfadenoze. In primul caz se constată proliferarea intralobulară de-a-lungul capilarelor, în legătură cu elementele stelate și cu cele proprii ale spațiului pericapilar Disse. In al doilea caz, proliferarea se face în spațiile periportale, ca și în grosimea tecilor glissoniene, care se ramifică de-a-lungul venei porte, deci acolo unde se desvoltă foliculii limfatici și infiltratele limfo-histiocitare.

Partizanii naturii canceroase a leucemiilor ca, Sternberg, Ribbert, Banti, Babeș, Heilmeyer, Cazal, Vasiliu și alții obiectează că: 1) în caz de leuco-sarcomatoză există o tumoare primitivă; dar argumentul pierde din valoare, căci asemenea cazuri sunt cu totul rare; 2) puncția sternală decelează leucemii cu punct de plecare sternal, deci oarecum local, nesistematizat; dar și aci se poate obiecta că ar trebui practicate simultan puncții și în alte oase afară de stern, pentru a preciza dacă totuși nu este un debut sistematizat; 3) evoluția ireversibilă a leucemiilor, analoagă cu a procesului canceros; nici acest fapt nu este convingător, căci toate bolile grave de sistem sunt ireversibile, fără a fi canceroase. La fel de puțin convingătoare în sprijinul acestei interpretări sunt diferitele atipii celulare (diametre inegale, nuclei polimorfi, mitoze atipice, nucleoli giganți), faptele de observație arătând că, mai ales în teritoriile retocito-histiocitare și reticulo-endoteliale, deseori se găsesc asemenea anomalii, și chiar mai puternice, în regenerările deosebit de intense și mai ales în țesuturile capabile de polimorfie.

Pentru Abricosov, „în leucoze, ca și în tumori, momentul inițial al apariției hiperplaziei are probabil un caracter reacțional, însă imediat după aceea apar celule cu proprietăți speciale, blastomatoase, pe seama cărora se produce întreaga hiperplazie.... O serie de experiențe arată că, în leucoze, diferite procese ale metabolismului perturbat pot juca rolul unor factori oncogeni".

Alexeev aduce și alte asemănări între cancer și leucemii, ca: infiltratele sunt distructive; nu produc radiații mitogenetice; prezintă „anaplazie biochimică" sub raportul glicolizei anaerobe și al carbonuriei desoxidative. Totuși, Davâdovschi conchide că, deși între leucemii și cancer sunt multe analogii, nu este identitate, mai ales din punctul de vedere al clinicii și al etiologiei.

Faptul histopatologic esențial este că oriunde în organism sunt derivate ale mezenchimului se pot localiza procesele leucemice tisulare.

Davâdovschi a găsit în leucemie leziuni care dovedeau că adventiția vasculară devine deasemenea capabilă de o leucopoieză deviată în sens leucemic; „vasele devin hematopoietice", zice acest autor.

Mielozele, limfadenozele și retoteliozele leucemice trebue definite prin chiar tabloul sanguin, dar mai ales prin puncția sternală Arinchin, ca și prin puncția simultană a crestei iliace și platoului tibial; apoi prin adeno- spleno- și hepatogramă (dacă acestea nu sunt contraindicate de tendințe hemoragipare, fragilitatea splenică, etc.), ca și prin biopsii de leucemide ori de ganglioni superficiali, repetate pe cât posibil periodic. Participarea viscerală se verifică doar necropsic. In asemenea condiții,

oricât de greu de omologat ar fi patobiozele umane cu cele experimentale, acestea vor aduce contribuţii care nu trebue subestimate.

In concluzie, noi considerăm că anumite detalii patomorfice arată mai degrabă hiperplazia de sistem decât neoplazia; că leucemiile trebue considerate, credem, ca un proces intermediar între cancere şi hiperplazii sistematizate, aşa cum rickettsiozele reprezintă un grup intermediar între viroze (sau inframicrobioze) şi microbioze.

La om, diferite retocitoze sistematizate şi reto-sarcoame, dar în special cloro-sarcomul şi hemoblastozele, pledează în acelaş sens. Este adevărat că aceste exemple sunt relativ rare. Insă se pot găsi şi treceri spre leucemiile acute de orice fel. Dovada lipseşte încă pentru leucemiile cronice umane (Apitz).

Unele particularităţi nosologice ar trebui totuşi adâncite.

In leucemii, şi mai ales în cele mieloide, este remarcabilă identitatea de aspecte celulare în splină, măduvă, ficat, etc.; procentual se găsesc aceleaşi proporţii de leucocite, eritrocite, megacariocite în punctiile de splină sau măduvă. O asemenea identitate de tablou cito-tisular, asupra căreia insistă Heilmeyer — şi pe care el n'o poate explica prin vreo celulă matcă identică, căci nu se văd nicăieri în atare cazuri celule matcă — credem că nu se poate explica decât pe baza conducerii neutrotrofice comune, care egalizează în aşa fel condiţiile locale din diversele sectoare hematopoietice, încât prototipul celular se produce oriunde în cultură pură.

Impasul la care ajunge morfologia este flagrant sezisat de Naegeli, care spune că aceeaşi splină se „găseşte la embrionul normal, în anemia pseudoleucemică infantilă curabilă, ca şi în leucemia mieloidă (cu evoluţie fatală); identitatea este atât de înaintată, încât nimeni nu a putut găsi vreo deosebire faţă de leziunile leucemice". Singura deosebire între o splină de leucemie mieloidă şi o splină cu simplă metaplazie mieloidă este evoluţia fatală în primul caz. Este adevărat, de acord cu Heilmeyer, că la această etapă terminală a leucemiei a intervenit ceva cantitativ nou şi anume mieloblastul, a cărui proliferare unilaterală — de tip canceros — înlocueşte şi suprimă ţesutul mieloid iniţial. Una din cele trei funcţii fundamentale osteomedulare după Arinchin, şi anume maturarea, dispare, ca şi megacariocitele; ca urmare, se instalează tendinţa hemoragică, iar eritropoieza scade. Iată deci că metaplazia mieloidă cronică iniţială a făcut oficiul de lung stadiu pregătitor pentru procesul canceros — mieloblastic — terminal. Acestea omologând cancerul cu leucemia acută.

Credem că această situaţie nu este unica în oncologie. Sectorul hematopoietic nu face excepţie dela procedeele oncogenice obişnuite. In special cancerul experimental chimic arată net salturile calitative dela hiperplazia histotipică la neoplazia benignă şi apoi la cea malignă atipică. Sau cu alte cuvinte, leucocitoza este regenerare simplă, leucemia cronică este o neoplazie benignă (stadiul precanceros), pe când leucemia acută corespunde stadiului canceros. Intocmai la fel se găsesc limfocitoze şi limfocitom, reticuloză şi reticulom înainte de a se ajunge la limfo-sarcom, reto-sarcom, etc.

Asemenea anomalii metabolice nu se pot realiza decât ca un dezechilibru neurotrofic, pe care centrii nervoşi superiori din emisferele cerebrale nu-l mai pot readuce la normal.

Mai sunt o serie de observaţii care cer un studiu mai detaliat. A. N. Cistovici şi M. I. Arinchin au constatat că, în mieloze, activitatea fago-

Scanned with OKEN Scanner

citară a granulocitelor neutrofile este diminuată. Dacă însă acele granulocite sunt mai întâi spălate de serul bolnavului și apoi reluate în serul unui om sănătos, puterea lor fagocitară crește considerabil și revine la normal.

Cunoscând astfel rolul sistemului nervos central care dirijează activitatea fagocitară a sistemului reticulo-endotelial (Șacanian, 1951), cercetările vor lua o perspectivă cu totul nouă. Constatări ca cele făcute de Freifeld, de Vogralic, Vâșnevschi, Iaroșevschi, Duhovnicova, ca și de Mint și Fux, dovedesc rolul sistemului nervos central în hematopoieza normală, ca și în cea patologică.

CERCETĂRI EXPERIMENTALE

Cum era și natural, probleme atât de importante au incitat, pe lângă culturi de țesuturi, diferite alte cercetări întinse de laborator. Scurta recapitulare care urmează indică totodată acele căi ce par astăzi a fi cele mai rodnice pentru cercetări viitoare.

Problema desigur cea mai importantă este însăși *apariția tumorilor*.

O. B. Lepeșinscaia a deschis oncogenezei experimentale și în special neoplaziilor sistemului fiziologic al țesutului conjunctiv noi orizonturi și metode de cercetări în direcția descoperirii începuturilor vieții celulare, pornind dela medii acelulare, dar care conțin acele complexe moleculare pe care savanții sovietici le numesc coacervate.

Or, tocmai circuitul sanguin, cel limfatic și cel lacunar interstițial ne par a fi cele mai propice pentru asemenea proces, date fiind coordonatele nosogene ale bolii canceroase. Sistemul fiziologic al țesutului conjunctiv cu topografia sa mieloidă și limfoidă, paramieloidă și paralimfoidă, este cel mai apt să culeagă stimulii oncogeni de orice fel, care devin prevalenți prin aceea că centrii nervoși nu mai pot restabili echilibrul normal. Totodată, sistemul fiziologic al țesutului conjunctiv intervenind și în funcțiile antiblastice, înseamnă că desechilibrul acela a inhibat ori anihilat tocmai această funcție. In această direcție, se pare că o colaborare între patologist, biochimist și biofizician este cu totul necesară spre a putea aborda problema pe diversele ei grupe principale de cbordonate. Condițiile experimentale cele mai simple par a fi și cele mai potrivite cu această serie de cercetări, tocmai pentru a lăsa fenomenului cancerizării un aspect cât mai puțin complex.

Reacțiile netumorale reticulo-endoteliale și retocito-histiocitare nu sunt mai puțin importante de cunoscut. Aci, agenții cauzali cei mai variați trebue să fie aplicați tocmai spre a desfășura potențele maximale fizio-morfogenetice din țesuturi.

Endotelitele microbiene experimentale au fost abordate de către Schittenhelm.

Experimental, Firket a realizat reticuloza eritroblastică megacariocitară la iepuri prin injecții de saponină, care, distrugând eritrocite, leucocite și trombocite, produce secundar tabloul caracteristic. La fel lucrează colchicina.

Proprietățile antiblastice ale reticulo-endoteliilor pot deasemenea forma o linie importantă de cercetări.

Aplicând principiul că animalele care sunt, spontan, total rezistente la tumori, pot deveni experimental sensibile la acea tumoare în urma blocării reticulo-endoteliilor cu un coloid electronegativ, Bogomoleț a

reuşit, în asemenea condiţii, transmiterea unei tumori heteroloage altfel negrefabile. In speţă, s'a putut trece sarcomul virotic al găinilor tip Rous la şoareci albi. Aceste rezultate sunt apreciabile mai ales pentru cei care, lucrând cu tumori grefabile şi injectabile, ştiu ce inegale sunt trecerile, chiar homoloage.

Ţesuturile cu activitate reticulo-endotelială, aşa cum le-a studiat şcoala din Chiev (Cavitchi şi alţii) pot fi aci reperul cel mai util. Serul citotoxic antireticular, activând sau inhibând sistemul fiziologic al ţesutului conjunctiv, ca şi blocajul întrebuinţat terapeutic, au şi căpătat aplicări practice deja amintite.

In sarcomul cu virus filtrabil al găinilor de tip Rous se ştie dela Carell şi Ebeling că reticulo-endoteliile şi derivatele lor joacă un rol decisiv.

Zilber şi alţi oncologi sovietici au găsit fapte în sprijinul *originii virotice a cancerelor*. Pentru *leucemia experimentală* ajung la concluzii similare Ellerman şi Bang (1908), care au reuşit a trece în serie leucemia la găini, iar mai recent, la mamifere. Astfel, printre rozătoarele cercetate, ei au reuşit a obţine la şoarece treceri între tumori strict localizate şi adevărate leucemii, având o cito-histologie identică. Aceste cercetări au fost larg confirmate.

Extrem de important este faptul că *aceeaşi tulpină de virus poate da, fie sarcoame, fie leucemii la găini*, şi anume: injecţia intravenoasă produce leucemie, iar injecţia intramusculară sau subcutanată produce tumoare. Chiar după multe treceri, aspectul celular, distribuţia, invazia sângelui şi metastazele se păstrează. Deci, calea de inoculare decide asupra rezultatului, iar răspândirea se face pe tipul metastatic.

Intinse cercetări făcute de Oberling şi colaboratorii duc la rezultate cu totul concludente şi similare.

Se poate spune că toate aceste experienţe aduc proba naturii tumorale a leucemiilor experimentale.

Că lucrurile nu se petrec totuşi aşa de simplu reiese din experienţe ca ale lui Barnes şi Lisman. Aceşti autori constată la şoarece o comportare divergentă a procesului hiperplazic sistematizat în contrast cu metastazarea canceroasă a unei anume tulpini leucemice: la şoarecele leucemic, primul proces este netransmisibil; la el participă toate elementele osteomedulare.

Dimpotrivă, leucemia se poate uşor obţine şi transmite, cu condiţia ca să fie transmis tocmai elementul caracteristic.

Concomitent cu instalarea leucemiei spontane la şoareci se modifică metabolismul bazal, care creşte brusc, apărând totodată, în retocitele ganglionilor limfatici, primele atipii fizio-structurale. Lucrările se petrec deci aici în sensul manifestării unei etape precanceroase.

Mielosarcomatoza transmisibilă în serie la şoarecele alb a fost studiată de Kortweg (1929); aceasta este o leucemie monocitoidă cu proliferări atipice în măduva oaselor şi alte sectoare reticulo-endoteliale.

Mai convingătoare ni se pare acţiunea experimentală a unor substanţe *cancerigene cu formulă chimică* bine cunoscută, capabile să producă fie cancere, fie leucemii la animale sensibile, după Oberling. Rămâne totuşi de precizat dacă nu intervine o viroză, favorizată de acţiunea cancerului, dat fiind că se cunosc leucemii virotice. Deoarece Zilber şi alţi cercetători sovietici documentează rolul virozelor în oncogeneză, problema poate lua o altă înfăţişare.

Scanned with OKEN Scanner

Injecția de 1—2 benzpiren sau de metilcolantren, direct în splină, produce la 9% din șoareci o leucemie monocitară, cu intensă proliferare de retocite și histiocite în splină și ficat (Fürth și Breedis).

Razele pot produce fie cancer, fie leucemie, la radiologi. Razele X administrate în anume doze și condiții sporesc mortalitatea șoarecilor atinși de leucemie experimentală.

In rezumat, leucozele experimentale, prezintă deci această caracteristică, a unui răspuns calitativ patobiotic același, față de o cauză fizică, chimică sau virotică unică, bine definită.

Cercetări recente au adus importante contribuții la problema cancerului chimic. Judina (Chiev), Rauşenbah (Moscova) și alții, lucrând cu 1, 2, 5, 6 — dibenzantracen; 9—10— dimetil— 1—2 benzantracen și metilcolantren, la șoarece, după 4—5 luni au obținut leucemii limfocitare sau mieloide, prima fiind asociată cu limfo-sarcom. Moartea survine în circa alte trei luni. Autorii injectau de 10—15 ori, la 2—3 zile interval, câte 0,1 cm³ din sol. 0,5—1%. S'au obținut treceri pozitive prin injecții intravenoase cu sânge heparinat.

Şabad (1940) a obținut dovada că există substanțe cancerigene endogene. La Institutul Babeș, rezultate identice au obținut Crăciun, Zugrăvescu, Ursu și Moțoc (1940).

Recent, Rauşenbah a aplicat metoda de preparare a lui Şabad pe material leucemic. Pentru animalele care au supraviețuit peste 5 luni rezultatele au fost pozitive 50% la o tulpină de șoareci CC 57 spontan refractari la cancer.

Pentru Zilber și Parnas, funcția antigenică în cazul leucemiilor experimentale este legată de nucleoproteine specifice, prezente în splină, demonstrabile la cobai ca seroreacții. Condițiile și rezultatele sunt cu totul comparabile celor din cancerul uman.

Concluzia la care ajung autorii sovietici, subliniată de Alexeev, este că aceste rezultate obținute cu agenții cancerigeni chimici pledează pentru un anume rol care revine excitării țesutului mezenchimal în patogenia leucozelor, dar atât mecanismul intim, cât și factorul cauzal, rămâne de precizat.

INCHEIERE — CONCLUZII

Tumorile elementelor retocitare și histiocitare, ca și întreaga problemă a sistemului retocito-histiocitar în general, au suferit și încă mai suferă de un notabil decalaj între observații și concepții.

Din materialul — desigur incomplect — expus se desprind orientări noi. Asupra lor se poate reveni, schițând perspective de viitor.

Mai înainte, diferitele tumori retocito-histiocitare cunoscute azi erau etichetate ca limfo-sarcom atipic, limfo-granulom malign atipic, sau sarcom polimorf.

Atare denumiri apar neadecvate, dar ele au oglindit realitățile de moment.

Perimată deasemenea apare noțiunea sistemului reticulo-endotelial, care a fost mult criticată și deformată. Recenta noțiune de sistem retocito-histiocitar trebue ferită de atare deformări și comodități verbale, care cu timpul devin balast și piedici în procesul de verificare a noțiunilor și deci în progresul edificării noilor concepții.

Scanned with OKEN Scanner

La fel de perimate sunt atitudinea îngust descriptivă, mentalitatea localistă, înțelegerea fragmentară, nepriceperea rolului precumpănitor care revine sistemului nervos în organism.

Așa fiind, probleme ale sectorului retocito-histiocitar sunt astăzi mai numeroase ca înainte.

Metodologic, în primul rând tehnica trebue perfecționată, atât ca identificări cito-tisulare, precum și ca extensiune a regiunilor retocito-histiocitare interogate simultan, repetând examenele, chiar periodic. Trebue bine insistat asupra necesității imperioase de a încetățeni și de a folosi curent în patomorfie cât mai multe din tehnicile de laborator ale macro- și micrografiei descriptive și experimentale, histochimiei, microdisecției, etc., apoi culturile de țesuturi, larg aplicate, așa cum le-au folosit mai ales Maximov și Timofeevschi, apoi punctiile, biopuncturile și biopsiile studiul lor promovând înțelegerrea cito-dinamică a patologiei, cu atât mai mult cu cât aduc material din timpul vieții.

In al doilea rând, se cer adâncite observațiile. Multe cazuri au fost pierdute pentru documentare, nefiind suficient studiate. Astăzi, în cadrul spitalului unificat, posibilitățile științifice sunt fundamental ameliorate.

Noile institute de cercetări recent create și larg utilate, precum și cele vechi, au cu totul alte legături cu terenul ca în trecut.

Interpretările, în al treilea rând, trebue hotărît orientate spre nervism și implicit spre histofiziologie.

Concepțiile nosologice vor evolua simultan în consecință, dar evoluția aceasta trebue ajutată și accelerată.

Asemenea deziderate tind doar să amplifice metodic căile inaugurate și statornicite de savanți ca Mecinicov, Romanovschi, Maximov, Bogomolet, Timofeevschi, Arinchin, Criucov, în lumina doctrinei lui I. P. Pavlov pe fondul biologic neodarwinist demarcat prin cercetările epocale realizate de către Miciurin, Lâsenco și Lepeșinscaia. Pentru mamifere și pentru om, formațiunile retocito-histiocitare, fiind organ efector și coordonator direct subordonat conducerii nervoase, neoplaziile lor benigne și maligne constitue un fenomen patobiotic culminant, a cărui elucidare, fie și parțială, este de natură să aducă mari progrese în toate problemele conexe.

Revenind la aspectul tematic prezent, trebue amintit că diferiți autori sunt de acord spre a recunoaște:

reticulite, ca leziuni inflamatorii;
reticuloze, ca leziuni metabolice;
reticuloame benigne și maligne, ca tumori;
leucemia monocitară și monocitoidă;
sarcoleucoze.

Au mai fost amintite numeroase alte leziuni, asupra cărora nu este un acord unanim.

Insă ceeace importă mai ales, credem, nu este atât că se discută existența unor tumori rare ca histiocitomul sau limfo-epiteliomul, ci mai ales legăturile dintre toate aceste tablouri anatomo-clinice.

Cele ce preced arată destul de clar o asemenea legătură, un asemenea moment patogenic comun care este proliferarea în exces. S'ar putea spune că se constată în toate leziunile amintite o desarticulare oarecum a funcției plastice din complexul ei normal. De astădată, plazia și hiperplazia se fac, nu ca diferențiere și prozoplazie echilibrată, ci fie cu monotonia sistematizării, fie cu acumulări metabolice, fie cu agresivă proeminență

tumorală, etc. Corelativ se desarticulează, pare-se, și randamentul funcțional intertisular pe organism. Astfel uneori scade sub normal consumul metabolic, de unde tezaurizare, dar simultan intervine alt val hiperplazic, oarecum compensator; sau scade funcția antiblastică, rezultând tumori; sau scade și se modifică frenarea plutirii, de unde diabeză profund turburată până la leucemie și sarco-leucoze, folosind expresia propusă de Davâdovschi și Criucov. Sunt manifestări de prozoplazie (Oberling), dar de prozoplazie trunchiată și aberantă. Fapt este că evoluția clinică verifică malignitatea la 80%, iar tabloul anatomopatologic servește totodată de prognostic și confirmare.

Leziunile se înlănțue fie spre vindecare, fie spre agravare. Debutul clinic corespunde (pentru procesele aci expuse) hiperplaziei simple, apoi sistematizate. Valoarea care li se dă de obicei este a unui proces zis esențial, denumit reticuloză. Nu suntem de acord cu această interpretare. Așa cum am arătat recent, credem dimpotrivă că aici nu este altceva decât un caz particular de inflamație, și anume, în forma ei hiperplazică. Este verosimil că aici intervin decisiv condiții hiperergice, în sensul lui Rössle, așa cum se constată și în alte inflamații hiperplazice.

„Reticuloză" sau „retocitoză" ca nume aplicat proceselor hiperplazice simple suscită critici, deoarece: *a*) interesează stroma hematopoietică; *b*) origina poate fi iritativă sau infecțioasă ca în septicemie, boala serică, febra ganglionară, alergie, în vecinătatea proceselor canceroase, tuberculoase, sifilitice, leproase, etc.; *c*) patomorfia reticulozelor toxin fecțioase este identică cu a reticulozelor zise criptogenetice; *d*) nu arată alterări metabolice comparabile cu cele din nefroze; *e*) coexistă sau precede un proces exudativ mai discret; *f*) hiperplazia aceasta este doar un stadiu precedând resorbția, scleroza, etc.

Pentru aceste motive ni se pare mai just a denumi retocitozele simple hiperplazice ca reticulite hiperplazice (deosebindu-le prin acest ultim calificativ de reticulite exudative ori catarale). Reticulitele hiperplazice sunt, credem, un excelent exemplu de inflamație proliferativă.

In felul acesta ar dispărea o incongruență, relevată și de Heilmeyer și anume imposibilitatea unui diagnostic diferențial între aceste reticuloze și cele din septicemii. Fapt este că lipsesc deosebiri. Este mai logic ca întregul grup să ia denumirea în „ită" a proceselor inflamatorii, decât în „oze" care aparține distrofiilor. Bineînțeles, toate acestea în așteptarea precizărilor etio-patogenice viitoare.

Pentru delimitatea entității „reticuloze", Letterer propusese criteriul următor: dacă apare o diferențiere dincolo de celula reticulară, nu mai e vorba de reticuloze, ci tocmai de acel tablou caracterizat prin acea diferențiere. Este just principial acest criteriu, pentrucă pleacă dela concret și ține seamă de realizări evolutive. Iar practic, este just căci sub radioterapie se comportă cu totul altfel o „reticuloză" adevărată față de o așa zisă „fibril-reticuloză" sau o „angio-reticuloză".

Este însă greu de a-l urma pe acest autor când consideră că prezența de fibrile precolagene arată că nu mai este vorba de reticuloze. O asemenea interpretare credem că nu ține seamă de existența mai multor feluri de celule reticulare; retocitul oligodendritic, retocitul protoplasmatic, retocitul fibrilar, dictiocitul.

Momentul patogenetic comun, cel al hiperplaziei, astfel înțeles, reprezintă factorul teren. Rămâne de identificat factorul cauzal extern.

Scanned with OKEN Scanner

Acesta, aşa cum accentuează pe drept Abricosov, Davâdovschi, Alexeev, este încă necunoscut. Analogiile dintre sarcoleucozele chimice experimentale şi cele clinice nu înseamnă încă o identitate de acţiune, şi încă mai puţin identitate de natură.

Practic vorbind, pe primul plan rămâne de folosit simptomul hiperplazie retocito-histiocitară. Acest simptom poate fi astăzi nuanţat în ce priveşte componenţa cito-histologică, extensiunea la diferite sectoare hematopoietice şi asocierea lor eventuală, gradul de atipie şi agresivitate, diferenţierea la care se ajunge; ritmul întregului proces. Atare nuanţări presupun o rafinare a mijloacelor de investigaţie, dar şi a reperelor structurale, pornind dela valorile normale.

Conform teoriilor lui Hlopin, toată hematopoieza se face prin scindarea stratului trofic (al mediului intern) în seria mieloidă şi cea limfoidă, aflate într'o stare de determinare labilă. S'ar putea spune că încă mai labil este gradul de determinare fizio-structurală a sistemului retocito-histiocitâr, care prin chiar aceasta este apt a prelua directive prozoplazice, după nevoile de moment ale organismului în luptă cu ambianţa.

Sub conducerea centrilor nervoşi superiori, sistemul retocito-histiocitar joacă rolul de sistem integrator, dar şi efector. In legătură cu cele spuse în § II, „stratul germinativ" — sau „grupul germinativ" — al eritrocitelor, leucocitelor şi histiocitelor este constituit din ţesuturile şi organele hematopoietice. Hematopoieza fetală începe dela grupe celulare libere, adevărate rudimente hematopoietice, dar cu timpul se constitue pereţi vasculari, adică formaţiuni de interfeţe între circulaţia vasculară şi cea extravasculară interstiţială, şi totodată se face diferenţierea reticulo-endotelială şi retocito-histiocitară. Intreaga hematopoieză este asigurată de retocite intra- şi extravasculare (în capilarele speciale, prevăzute cu reticulo-endotelii). Orientarea lor hematopoietică pare a începe cu retocitul protoplasmatic sau oligodendritic, care este echivalentul hemohistioblastului din punctii, sau treapta sa imediat premergătoare. Retocitul acesta protoplasmatic oligodendritic funcţionează totodată ca retoblast, histioblast, profibroblast, aşa cum se vede în diferite leziuni spontane sau experimentale de origină infecţioasă metabolică, oncotică, etc. In atare leziuni, diferiţi autori l-au figurat sub variate denumiri: lomfocit atipic, fibroblast, profibroblast, clasmatocit mobilizat, etc. In ce ne priveşte, l-am descris şi figurat ca celulă histio-reticulară în lipogranulimatoză, miogranulomatoză, în reactivarea histiocitară a lipocitului, în sarcoidul Darier-Roussy, în procesele de organizare şi reparare, în culturi de ţesuturi, etc.

Retocitul oligodendritic intra- sau extravascular într'un anume sens poate fi considerat ca organ efector al întregii hematopoieze, deoarece este elementul dela care, sub impuls neutrofic adecvat, se pot produce, după nevoile organismului: retocite fixe, histiocite mobile, şi de aci macrofage, poliblaşti, etc. In acest sens, la animale cu hipercolesterolemie experimentală, Anicicov a găsit în vasele eferente ale ficatului şi splinei lipofagocite. Elementele endoteliale şi subendoteliale pot deci trece în circulaţie. La fel se constată elemente colorate vital sau celule spumoase în fosfatidoze, etc. Sângele cu ţesuturile hematopoietice constitue un fel de sistem fluvial şi portuar, supus unor condiţii neprecizate, pe care le însumăm ca diabeză, şi care determină plutirea elementelor riverane (ori juxtariverane) sau acostarea elementelor plutitoare. Procesul acesta este

Scanned with OKEN Scanner

partea vizibilă a schimburilor dintre sânge și țesuturi. Așa trec limfocite și monocite din țesuturi în sânge, dar și invers. Acest fapt, observat de Maximov a fost aprig combătut de școala germană.

Autori sovietici, ca Guzman, au arătat că diferite sectoare ale sistemului fiziologic al țesutului conjunctiv sunt solidare: de exemplu, histiocitele pielei joacă rolul elementelor kupfferiene din ficat, fiind chiar sinergetice, căci inflamația pielei influențează retoteliile hepatice. Iar splenectomia scade puterea de reacție a țesutului conjunctiv din piele.

Raportându-ne la menținerea activă a echilibrului fiziologic de către sistemul retocito-histiocitar, se cunosc funcții caracteristice, denumite colorare vitală, coloidopexie (S. S. Brătianu și Lombard), atrocitoză, biocromofilie. Aceste denumiri nu sunt complect sinomine și ele nu se pot înlocui una pe alta.

Funcțional nu se știe ce valoare au retocitele sau derivatele lor. Se bănuește că eozinofilul în țesuturi ar reprezenta complexul antigen-anticorp, intoleranța. Plasmocitul este strâns legat de producerea imun-globulinelor. Mastocitul pare legat de funcția heparinică.

In sensul teoriei evoluției divergente se pot explica anume caractere ale hiperplaziilor simple sau neoplazice retocito-histiocitare.

Hiperplazia și hipertrofia realizează aspecte deosebite, dela simple acumulări de citoplasmă (hialină, granulară, hiperbazofilă) la forme epitelioide sau gigante, acestea cu nucleu simplu (ovoid, înmugurit, etc.) sau multiplu. Sunt apoi:

Leziuni alternative simple ale retocitelor: intumescență clară până la citoliză; alterare și degenerare vacuolară; excepțional încărcare amiloidă. Cele mai lezabile sunt retocitele oligodendritice și cele protoplasmatice, care probabil au un metabolism mai activ, un rol antitoxic mai însemnat și o fragilitate proporțională cu nematuritatea lor. De exemplu centrii clari limfoganglionari, unde retocitele protoplasmatice reacționează solidar cu hemocapilarele, pot ajunge la încărcări degenerative. După eliminarea acestora rămâne un aranjament reto-sincițial cu sau fără macrofagie, iar apoi se revine la normal, așa că întregul proces este ciclic. Aceasta numai dacă leziunile degenerative nu sunt prea înaintate și nu se mai pot deci elimina prin simplă topire.

Leziuni metabolice: acest proces înseamnă un blocaj reticulo-endotelial cu produse metabolice normale sau anormale, ceeace duce la hiperplazie retotelială conform excitațiilor neurotrofice primite.

Leziuni metaplazice: stroma specifică reticulo-endotelială poate manifesta o triplă orientare: fie reproducerea hiperplazică a elementelor proprii, fie a elementelor limfoide, mieloide sau histioide, fie fibroza. Orientarea primă este a stromei specifice, ultima este a stromei banale, cealaltă a parenchimului. Stroma specifică reticulo-endotelială se arată deci și astfel ca fiind țesutul matcă al conjunctivului.

Radiobiologia hiperplaziilor și neoplaziilor sistemului retocito-histiocitar nu ține îndestul seama de aceste fapte evolutive.

Leziunile hiperplazice ale sistemului retocito-histiocitar prezintă aspecte și localizări de o diversitate excepțională. Dar și normal țesuturile hematopoietice oferă aceeași diversitate. Faptul acesta se explică, credem, prin sinergismele și antagonismele locale interorganice. Rezultă deosebiri de profil ca structuri, cromicitate, potențe prospective, echipament enzimatic, etc. Dar după cum există celula matcă a seriei

Scanned with OKEN Scanner

roşii şi celei albe, după cum hemo-histioblastul, retocitul protoplasmatic oligodentritic este celulă-matcă pentru toate hematopoieza, tot aşa pe plan oncotic retocitomul pare a fi o tumoare matcă. Iar leziunea intermediară, de hiperplazie simplă, se reduce esenţialmente poate la o reticulită hiperplazică.

Constelaţiile patogene interne şi externe, locale, regionale şi generale, în climatul reglat de centrii nervoşi superiori, realizează însă complexe patogene variabile, a căror fidelă oglindire o dă „combinatul de leziuni", variind dela caz la caz.

Leziuni neoplazice. Oncogeneza se face rareori imediat lângă o poartă de intrare ca amigdala, foliculii intestinali, cei bronşici. Deobicei se face însă ceva mai departe, în grupul ganglionilor corespunzători cervicali, mai rareori în cei mezenterici, mediastinali, axilari, dar deseori în splină, măduvă, ficat. Lucrurile se petrec ca şi când agenţii cancerigeni ajung la sistemul fiziologic al ţesutului conjunctiv pe calea circulaţiei interstiţiale, limfatice sau sanguine.

Aici apare însă o discrepanţă. Pe când procesele loco-regionale simple, precum hiperplaziile sistemului retocito-histiocitar, se desvoltă foarte deseori pe calea interstiţială sau pe cea limfatică, dimpotrivă, cele sistematizate şi cele tumorale par a fi constant legate de calea sanguină. In acest sens pledează şi faptul că, chiar la limfoganglioni, neoplaziile încep de obicei în foliculi, care sunt mai expuşi căii sanguine decât celei limfatice. Nu se poate preciza încă morfologic unde are loc amorsarea procesului oncotic, dar răspunsul oncotic, constituind leziunea iniţială vizibilă, se face cu producerea în serie a unui anume element din sistemul fiziologic al ţesutului conjunctiv. Acel element, multiplicându-se în cultura pură, conferă întregului proces identitatea sa.

Un proces de asanare a diagnosticului prin revenirea la juste definiţii histio-fiziologice pare a se schiţa pentru sarcomul zis globocelular. Timofeevschi a găsit în culturi de ţesuturi că acesta este un limfo-sarcom, un reticulom. Iar „globo-celulele" se arată a fi limfoblaşti, histioblaşti, histiocite sau retocite. Aşa că sarcomul globocelular tinde a se desmembra între reto-sarcom, reto-limfo-sarcom şi histiocitom malign.

Asemenea relicvate ale patologiei celulare, strict şi unilateral morfologic-descriptive, au contribuit a da taxonomiei oncologice un aspect confuz, îngreunând rezolvarea problemelor practice.

Caracteristic pentru neoplaziile retocito-histiocitare este că ele sunt dirijate neurotrofic tocmai în sens histotipic.

Individualitatea patobiotică retocito-histiocitară s'a realizat în etape. Ultima şi nu cea mai uşor de cucerit a fost tocmai aceea a recunoaşterii leziunilor tumorale propriu zise. Astăzi acestea formează grupul retocitoamelor şi al reto-sarcoamelor în sens larg, cu diferite subgrupe şi varietăţi. Histiocitomul încă nu este bine individualizat. Endotelioamele constitue încă „ţara nimănui".

A precedat o lungă şi ezitantă etapă de individualizare a hiperplaziilor netumorale. Această noţiune s'a impus greu, poate pentrucă se baza pe o sinteză între clinică, hematologie şi patomorfie. Retocitozele şi retoteliozele nu s'au impus decât în măsura recunoaşterii leucemiei cu monocite.

Exprimând această nevoie de sinteză, Svircevscaia (1928) arată pe drept că dela Reschad-Schilling (1913) s'a admis, sau cel puţin s'a pus problema leucemiei cu monocite, arătându-se astfel adevărata valoare a

Scanned with OKEN Scanner

unor studii mai vechi, de precursori, precum cel publicat de Borisova (1903). Aici noțiunile anatomo-clinice au verificat și confirmat colorările vitale mai vechi.

Oricum, identificarea, pe baza biocromofiliei, a celulei reticulare (Ribbert 1889), deosebită de endoteliul comun, și identificarea sistemului reticulo-endotelial (Aschoff, 1913) a precedat cu mult noțiunea de endotelio-sarcom (Ewing, 1922), dar mai ales pe cea de reticulo-endotelioză leucemică (Svircevscaia, 1928) sau reticuloză sistematizată (Bâcova, 1928), precum și reticulo-sarcomul (Oberling, 1928).

Remarcabil este efectul agenților cauzali chimici sau fizici care duc dela hiperplazie la tumori și la sarcoleucoze. Această continuitate etiopatogenică pare a corespunde continuității hematopoiezei cu sângele circulant. Etapa diabezei ne apare clinic foarte importantă, dar patobiotic nu este esențială, sângele periferic fiind expresia țesuturilor sale de origină.

Felul de a concepe boala canceroasă aici trebue prin urmare să se adapteze la specificul hematopoietic.

Pe drept a fost criticată și dovedită ca neîntemeiată propunerea făcută de Chester (1930) de a se însuma granulomatozele printre histio-reticuloze (histio-reticulite hiperplazice). Diferențele sunt esențiale și evidente : pe când cele din urmă reprezintă o sistematizare limitată la stroma specifică retocito-histiocitară, primele reprezintă prin definiție asocierea în plus a granulocitelor, neovaselor și fibrocitelor, adică a stromei vasculo-conjunctive banale (Letterer 1934). Aceste juste critici se aplică încă mai temeinic părerilor lui Cazal (1948). Dacă s'ar da urmare aserțiunilor sale, trecând printre reticuloze și histiocitoze toate acele boli în leziunile cărora ca o etapă sau alta intervin retocite sau histiocite, puține ar mai fi bolile care ar scăpa dintr'o asemenea clasificare.

Ca ipoteză de lucru propunem ca în cadrul nosologic al *reticulo-histiopatiilor propriu zise* să rămână doar acele boli pentru care leziunile retocito-histiocitare să cuprindă întregul tablou morbid. Iar ca *reticulo-histiopatii asociate* se pot considera boli ca limfogranulomatoza malignă, tuberculoza, etc. la care contribue și stroma vasculo-conjunctivă, comună. Pentru asemenea *reticulo-histiopatii asociate*, după momentul și felul bolii, pot predomina fie leziunile stromei retocite-histiocitare specifice, fie cele ale stromei banale. Retocito-histiopatiile asociate sunt cu mult cele mai numeroase.

Perspectivele profilactico-terapeutice au devenit recent mult mai bune.

Biopuncturile au schimbat radical situația în țesuturile hematopoietice, cum au schimbat-o în patologia hepatică.

Legea de bază în cancerele țesuturilor hematopoietice, ca și în celelalte, este de a suprima cele 2—3 luni de așteptare „ca să se vadă ce este". Asemenea așteptări sunt reminiscențe din vremea când nu se făceau biopsii și mai ales biopuncturi.

Orice ganglion mărit de 2—3 săptămâni fără o explicare clinică valabilă cere verificarea sa, dar și a teritoriului respectiv (în special nazofaringele, mediastinul și massa intestinală cer depistare metodică).

Biopsiile și puncturile trebue repetate, comparate cu hemo- și mielograma.

Simptome de împrumut pot înșela, precum semne digestive în caz de limfo-sarcom intestinal, sau prezența unui nodul mamar în epoca de desechilibru endocrin, etc.

Scanned with OKEN Scanner

Problema de fond fiind cea a proliferării celulare, aşa de puţin cunoscută, nu poate surprinde dificultatea aplicărilor chimicoterapice.

In etapa actuală încă nu se poate acţiona electiv asupra seriei bolnave, de exemplu asupra celulei mieloide sau reticulare, căci sunt totodată interesate şi alte serii, în special cea roşie, sau chiar întreaga hematopoieză. Pe când agenţii patogeni se comportă ca şi când ar acţiona electiv asupra mielocitului sau mieloblastului, dimpotrivă, razele sau preparatele chimice lovesc, nu mieloblastul, ci hemocitoblastul, şi uneori chiar hemohistioblastul. Specificitatea agenţilor patogeni depăşind-o pe a celor terapeutici decurge că organotropia este mai largă şi mai intensă decât etiotropia lor.

Reto-sarcoamele manifestă o tendinţă prozoplazică susceptibilă să explice eşecul terapeutic. Ele tind să devină fibropare, tendinţă accelerată în cele din urmă de raze, aşa încât ameliorarea cito-histologică (dela sarcom la fibro-sarcom) se asociază cu radiorezistenţa, deci cu o agravare biologică. Această discrepanţă trebue interpretată astfel : razele scad puterea de proliferare, distrugând formele tinere, dar nu influenţează sau chiar accelerează prozoplazia spontană, ducând la un sarcom fibropar. La fel de malign este şi fibro-sarcomul extremităţilor, localizat în derm, de tip Darier-Roussy. Este curios faptul că şi acest sarcom porneşte dela un sector foarte bogat în histiocite şi elemente pe care le-am denumit retocite adventiţiale, deci patobiotic echivalente cu stroma specifică retocito-histiocitară.

Leucemiile arată o comportare la fel de particulară faţă de agenţii terapeutici. Aici, în etapa preterminală, se accentuează nu prozoplazia, ca la reto-sarcoame, ci dimpotrivă, o revenire la aspecte celulare tot mai tinere, la hemocitoblaşti (după uretan : Casirschi, Alexeev). S'ar putea deci vorbi de o retroplazie. Apariţia acestor forme nemature, deşi mai radiosensibile, arată că scad două funcţii hematopoietice : maturarea şi diabeza. Cu alte cuvinte, terapia nu este destul de specifică pentru a disocia funcţia plastică hematopoietică (pe care a redus-o) de funcţia de maturare şi de funcţia de diabeză. Le reduce simultan pe toate trei, ceeace înseamnă epuizarea hematopoiezei. Se poate pune întrebarea dacă această lipsă de disociere arată sau nu rolul factorilor carenţiali în devenirea leucemiilor.

F. A. Andreev, ţinând seama de proprietăţile narcotice ale uretanului, accentuează posibilitatea unei acţiuni binefăcătoare asupra ţesuturilor hematopoietice prin intermediul centrilor nervoşi. Insă dozele mai mari de uretan tind a paraliza fagocitoza (Hittmayer), ceeace favorizează procesele infecţioase şi chiar tuberculoza diseminată (Alexeev), aşa că valoarea terapeutică a uretanului nu o întrece pe cea a benzenului. In lipsa unor cunoştinţe complecte asupra acestor afecţiuni, remisiunea de 1—5 luni obţinută prin radioterapie de Vlados şi colaboratorii, nu poate fi încă folosită pentru a obţine o vindecare durabilă.

In mielozele cronice se obţin rezultate mai bune decât în limfozele cronice prin administrarea de uretan, după Vlados, Ivroschi, Samşina şi Svetşchi (1949), medicamentul acţionând ca citostatic şi ca citolitic, mai ales asupra formelor nemature. Impotriva neoplaziilor şi hiperplaziilor ţesuturilor hematopoietice pare că nu s'au aplicat medicamente ca arsenicul şi benzenul, care sunt curent întrebuinţate în tratamentul leucemiilor.

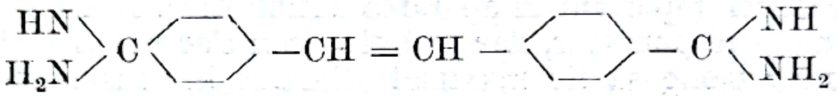
Vitamina seriei albe şi roşii este acidul folic, dar pe acesta îl inhibă tot grupul pterinelor, dintre care cea mai eficace şi mai puţin toxică este

Scanned with OKEN Scanner

alfaaminopterina. Remisiunea obținută de Farber și Dameshek în leucemii acute a durat 2—4 luni la 9/26 bolnavi.

Proliferarea malignă din reto- și limfosarcoame pare a fi sensibilă la cloretilamine, substanțe studiate încă din 1886 de către Zelinschi și alți autori ruși; dicloretilsulfura de iperită reduce hipertrofia limfatică, dar este prea toxică. Seria albă este mai sensibilă decât cea roșie la duamină sau metilbis (beta — cloretil) amină (I. E. Garolovițchi); duamina pare a reduce obișnuita radiorezistență a mielozei cronice, limfo-sarcomatozei și limfogranulomatozei, făcându-le dimpotrivă radiosensibile. Deosebiri în seria mieloidă și cea limfatică apar sub acțiunea embihinei, care lucrează mai net asupra mielozei cronice decât asupra limfadenozei cronice.

Boala Rustițchi, ca și mielomul simplu, deși radical deosebite fiziopatologic, sunt egal de sensibile la stilbamidină, care însă nu atacă celula osteo-medulară normală.

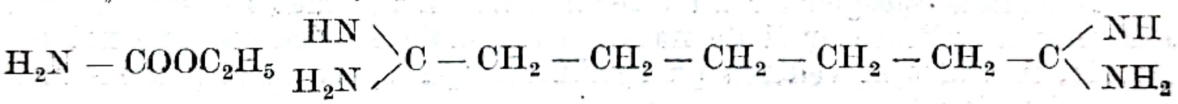


stilbamidina

Incercând adâncirea acestui fapt, ținând seama și de rolul antigenic al nucleoproteidelor, ar reieși că boala canceroasă deviază caracteristic echilibrul acestora.

Ținând seama de faptul că nu s'au găsit diferențe chimice între nucleoproteinele din țesuturi normale ori canceroase, se poate presupune că ar interveni diferențe stereochimice.

Dar comportarea leucemiilor oferă aci discrepanțe, și anume la uretan, stilbamidină și pentamidină;

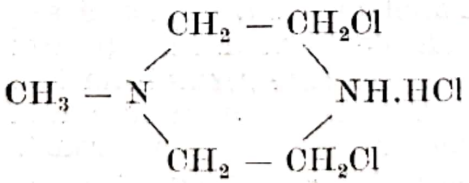


uretan pentamidină

leucemiile cronice reacționează mai bine decât cele acute, iar adulții mai bine decât tinerii.

Altă discrepanță, arătând diferențieri biochimice, o constitue faptul că uretanul are efecte în leucemie, dar niciun efect în mielom.

Profilul nosologic distinct al limfo-granulomului malign se verifică și din acest punct de vedere. Se știe astăzi că, spre diferență de adevărate reticulo-histio-citopatii, limfo-granulomul malign este singur influențat terapeutic prin azotiperitametilbis-(cloretil)-aminclorhidrat.



Aceste observații relative la chimioterapia retocito-histiopatiilor arată anumite divergențe biochimice extrem de sugestive.

Arinchin incriminează infecții cronice, față de care organismul pare a se afla într'o stare de analergie pozitivă, în sensul lui Jadssohn. Metatuberculoza a fost invocată de către Pages, ceeace revine la a demonstra existența acestei metatuberculoze, deoarece (orto-) tuberculoza fiind așa

de frecventă, desigur că nu este organism care să nu se afle într'o stare de alergie față de ea. Hiperoxalemia, invocată de același autor, rămâne la fel să fie dovedită.

Pe linia fiziopatologiei reticulo-endoteliale, Cistovici socotea că patogenia acestor boli este legată de turburări coloidale, de coloizi patologici produși de organism în decursul procesului morbid.

Excesul de anticorpi invocat de Kyrle punea în joc funcția retocitelor și histiocitelor de producere a anticorpilor. Ar fi, poate, ceva analog cu starea de nevroză la care se ajunge în unele experiențe pavloviste.

Insă problema cea mare ar fi, credem, o scădere chiar și nespecifică a receptivității retocitelor și histiocitelor față de factorii oncogeni. „Lupta împotriva cancerului este în mare parte lupta pentru «un țesut conjunctiv sănătos» a spus Bogomoleț.

Principial, sectorul splenic, de acord cu observațiile lui V. Babeș, pare a juca un rol important în apărarea antiblastică. Rămâne de precizat țesutul splenic corespunzător, dar mai ales cum s'ar putea obține ca echilibrul său neurotrofic să fie maximal stimulat în sensul unei eficiențe maxime antiblastice.

Hiperplaziile retocito-histiocitare se comportă prin urmare ca o familie nosologică unitară, probabil pe baze hiperalergice, dar cu inegale devieri fizio-structurale și biochimice.

Asemenea devieri și individualizări biochimice se desvălue în chip pregnant prin efectele terapeutice inegale, oarecum specifice, obținute prin chimioterapie.

Diagnosticul diferențial se poate deci bizui pe chimioterapie, spre a nuanța anume discrepanțe altfel nedecelabile.

Biochimia antigenelor nu este încă destul aplicată la acest sector. O asemenea aplicare ar fi de natură să stimuleze orientarea pe noi căi fecunde, mai ales în vederea unei chimioterapii specifice și poate a unei profilaxii raționale.

Apartenența la unul și același grup nosologic a acestor hiperplazii retocito-histiocitare se bazează atât pe fapte clinice, cât și pe rezultatele experimentale obținute cu substanțele chimice având formulă chimică bine precizată. Din studiul cito-histologic al substanțelor cancerigene sintetizate la Institutul Babeș de către Zugrăvescu și Moțoc am dedus strânse corelații între configurația chimică și efectul cancerigen.

De acord cu histologia evoluționistă, așa cum a fost enunțată de către Hlopin în 1946, se poate spune că specificitatea filogenetică a țesuturilor nu se distruge, ci doar se modifică prin cataplazia tumorală.

Asupra acesteia, Timofeevschi a arătat că se poate interveni, modificând sau înlocuind condițiile de mediu ale țesuturilor tumorale. Printre faptele de importanță generală care rezultă din întinsele sale cercetări de cultivare in vitro se poate insista asupra neconfundării elementelor sarcomatoase retocito-histiocitare cu cele din stromă.

Problema patogenică a hiperplaziilorretocito-histiocitare este pe de o parte sintetizată de Abricosov, care subliniază faptul că aspectele lor variate corespund opririi lor evolutive într'o anume etapă a diferențierii caracteristice.

Intervin aci transformări celulare, datorite, credem, acelor diviziuni diferențiale pe care autori ca Scvorțov (1912—17) și Criucov le consideră ca determinând procesul de maturare și normalizare a țesuturilor,

în cadrul legii biogenetice de bază. Acesta este unul din aspectele neodarwinismului creator sovietic, aplicat în probleme de cito-histogeneză normală, perinormală sau patologică.

In procesul acestor diviziuni diferențiale, ca și în meroamitoza lui J. A. Thomas, credem că trebue precizat un fapt esențial : la acest fenomen participă esențial nu numai nucleul, dar și citoplasma. Hiperplazia și cancerul nu se mai pot azi concepe ca boli exclusiv nucleare. Totul pledează, credem, pentru o boală cito-tisulară, cu determinism exogen, ducând la un desechilibru fizio-structural, pe care sistemul nervos nu-l poate readuce la echilibrul normal decât numai în anume măsură și anume condiții. Deocamdată biochimia pare să dea cele mai întemeiate perspective în vederea unei acțiuni profilactico-terapeutice fecunde.

Bibliografie

ABRAMOV M. G. — Importanța clinică a punctiei diagnostice a ganglionilor și organelor limfatice.

ABRICOSOV A. I. —Anatomia Patologică. Partea Generală. Traducere, Editura de Stat pentru Literatură Științifică, 1950, 277 pg., 335 fig.

ABRICOSOV A. I. — Anatomie Patologică. Partea Specială. Traducere, Editura de Stat pentru Literatură Științifică, 1952, 470 pg., 278 fig.

ABRICOSOV A. I. — Verh. D. Path. Ges. 1928, *23*, 101.

AIZENBERG-TERENTIEVA E. I. — Sângele normal al omului în explantat. *Arhiv-Patologhii*, 1951, 2°, 80. Rev. St. Med., 1952, *4*,2°—3°, 90.

ALEXEEV G. A. — Leucozele. Editura de Stat pentru Literatură Științifică, 1952.

ARINCHIN M. — Despre clinica limfadenozei aleucemice monocitare. *Vrac. Delo*, 1926, nr. 10—11.

BAIER V. A. — Problema reglării centrale a hematopoiezei. *Clinicescaia Mediţina*, 1950, nr. 9.

BIANU G. — Funcțiile splinei și splenectomia. *Rev. St. Med.*, 1950, nr. 1.

BÂCOVA O. — Despre problema reticulozei sistematizate. *Virch. Arch.*, 1926, *273*, 2°, 255—265, 4 fig. (comunicată la 26 Oct. 1928 la Asociația Patologilor din Leningrad).

BOGOMOLEȚ A. A. — Influența serului antireticular citotoxic. Monografie, 182 pg.

BOGOMOLEȚ A. A. — Principiile care m'au călăuzit în cercetările mele Arhiv. patologhii, 1947, nr. 3.

BORISOVA A. — Contribuții la cunoașterea bolii lui Banti și a splenomegaliei, — *Virch. Arch.*, 1903, *172*. 108—158.

BRĂTIANU ȘERBAN, MÂRZA EUGENIA. — Serul citotoxic antireticular al lui A. A. Bogomoleț. *Med. Rom.* 1946 *4*, 51.

BRĂTIANU S. și COLAB. — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 135, 137, 299, 555 ; 1930, *104*, 87.

BRUCKNER I. — Cancerele țesuturilor hematopoietice (hemoblastoze) *Med. Rom.*, 1948, nr. 17.

BUSNI. — *Virch. Arch.*, 1928, *268*, 614.

CAZAL P. — Un nou aspect al medicinei tisulare. Reticulopatiile și sistemul reticulo-histiocitar. 1942, monografie.

CHEVALLIER P.— Adenolimfoidita acută benignă cu mononucleoză. *Rev. Patol. Comp.*, 1928.

CHEVREMONT M.— Sistemul histiocitar sau reticulo-endotelial. *Rev. Biol.*, 1948, *23*, 267—295.

CISTOVICI T. și BÂCOVA O. — Reticuloza ca boală de sistem a organelor hematopoietice. *Virch. Arch.* 1928, *267*, 91—105.

CONSTANTINESCU, PALADE și GH. MARINESCU. — Secția de Pediatrie, *Soc. St. Med.*, 1950.

CRĂCIUN E. C. — Metoda culturilor de țesuturi în biologia experimentală. Monografie, 440 pg., 1931.

CRĂCIUN E. C. — Asupra relațiilor dintre diferitele tipuri de cancer conjunctiv și în special al celor polimorfocelulare. Soc. Șt. Med., Secția Morfologie, 28 Aprilie 1950.

CRĂCIUN E. C. — Contribuția adusă de Mecinicov și Maximov la concepția dinamică a inflamației, Soc. St. Med., Secția Morfologie, 1951.

CRĂCIUN E. C., DINISCHIOTU G. și PETRE T. — Un caz de psoitis reumatismal. *Bul. Soc. Med. Spit. Buc.* 1934, *16*.

CRĂCIUN E. C., MUREȘANU A. și DIACONIȚA G. — Limfadenite infecțioase acute. *Anale Babeș*, 1943, *14*, 224.

Scanned with OKEN Scanner

CRĂCIUN E., PAMBUCCIAN GR., NICULESCU ŞT., GEORGESCU L, DOBRESCU M., RĂDULESCU M. şi MIRAUT PR. — Atrofia grasă şi sclero-grasă a ganglionilor limfatici. Soc. Şt. Med. Secţia Morf., 1952, 9 Mai.
CRĂCIUN E., PAPAZOL ALINA şi URSU AL. — Reticuloze experimentale prin raze X. *Arch. Rom. Pat. Exp.*, 1933, *6*, 207—217.
CRĂCIUN E., SPARCHEZ T., BANDU LIUBA şi CARNARU STELA. — Leziunile din dermato-neuro-miozită. Soc. Anat. Buc. 19 Aprilie 1948.
CRĂCIUN E. şi URSU AL. — Reticulo-sarcomul ganglionilor limfatici. Bul. cancer, 1953, *22*, 9°.
CRĂCIUN E., URSU AL. şi GAŞPAR. — 1938, Arh. Rom. Pat. Exp. *11*.
CRĂCIUN E. C., ZUGRĂVESCU I., URSU AL. şi MOTOC FLORICA. — Extracte de carcinom primar hepatic producând cancer la şoarece. Bul. S. Şt. Acad. Rom., 1940, *24*, 36.
CRĂCIUN E., ZUGRĂVESCU I. şi MOŢOC FLORICA. — Acţiunea experimentală oncogenică a acizilor biliari nesaturaţi. Reuniunea de Patol., 1943; *Anale Babeş*, 1943, *11*, 198.
CRĂCIUN E., ZUGRĂVESCU I. şi MOŢOC FLORICA. — Relaţii între constituţia chimică şi acţiunea cancerigenă. Reuniunea Patol. 1948, Medicina Roum., 1948, nr. 9.
CRIŞAN C. — Aplicarea în histologie a principiilor savantei O. B. Lepeşinscaia despre „Origina celulelor din substanţă vie". *Rev. St. Med.*, *3*, 4°, 42—44.
CRIUCOV. — Folia Haemat, 1925, *31*, 4°.
DANILOVA C. M. — Starea ţesutului conjunctiv lax ca mediu intern al organismului în cursul diferitelor influenţe generale asupra organismului. *Arhiv. Patologhii*, 1951, 3°.
DAVIDOVSCHI. — Trudi ijesda patol. (rusă) 1925 (în Svricevscaia).
DRĂGĂNESCU STATE şi TOVARU. — Xantomatoză osoasă generalizată. *Rev. Chir.*, 1939, 6°, 448—467.
DUHOVNICOVA M. L. — Contribuţii la problema turburărilor nervoase în cursul leucemiei acute. *Neyropatologhia i psihiatria*, 1949, nr. 4.
ESKENASY AL. — Controlul endocrin al hematopoiezei. *Rev. St. Med.*, 1949, 1.
ESKENASY AL. — Anemiile. Editura de Stat pentru Literatură Ştiinţifică, 1952.
FEJGHIN et PLONSKIER. — Krankh. Torsch., 1932, *9*, 278.
FILATOV N. — Lecţie asupra bolilor acute ale copilăriei. Moscova, 1885.
FILIPCENCO. — *Terap. Arh.* (rus), (în Svircevscaia), 1924, *2*, 4.
FINGERLAND A. şi PETR. RUDOLF. — Limfangiom chistic al mediastinului Ibid.
GRUSPAN M. — Acţiunea subtanţelor coloidale electronegative asupra S.R.E. *Rev. St. Med.*, 1952, *4*, 2°—3°, 4°, 51.
HAŢIEGANU I. şi GOIA I. — Angina monocitară. *Soc. Med. Spit. Par.*, 1925, *61*, 69—75.
IONESCU V. TOMA şi CRĂCIUN E. C. — Boală serică manifestată printr'o adenopatie generalizată. *Bul. Soc. Med. Spit.* Buc., 1924, *6*, 4°, 49.
KORSAKOV N. S. — Contrib. la febra ganglionară. *Arch. Kindl.* 1905, *41*, 321, *42*, 193.
LUPU N. G., BRAUNER R. BENEDICT. — Analele Româno-Sovietice, 1948.
LUPU N. G. şi CRĂCIUN E. — Limfogranulom malign cu localizare gastrointestinală. *Bul Soc. Med. Spit. Buc.*, 1924, *6*, 77.
LUPU N. G., GRUNBERG W., GOLDSTEIN I. şi GEORGESCU A. — Serul Bogomoleţ în tratamentul hipertensiunii arteriale. *Rev. St. Med.*, 1950, *2*, 657—659.
LUPU N. G. şi PETRESCU M. — Hematologie clinică, Buc., 1935, pag. 480, fig. 36, planşe 6.
LUPU N. G., VELICAN C. şi colab. — *Bul. St. Acad. R.P.R.*, 1950, t. II. 7°, 771—797; 1950, 1368, 1951, t. I, 1°, 133; 1952, t. II, 1°, 69—75.
MERKLEN-WOLF. — Monocite, monocitoze, leucemie cu monocite. *Pres. Med.*, 1927, 10°, 146.
NICOLAU ŞT., PORTOCALĂ R. şi CAJAL N. — Sindrom megamononuclear provocat de eritemul solar. *Rev. St. Med.*, 1950, *2*, 10, 23—25.
NICOLAU ŞT., CAJAL N. şi MATEESCU S. — Utilizarea studiului megamononucleozei pentru depistarea intoxicaţiilor profesionale. *Med. Rom.*, 1949, *4*, 90, 439—445.
NICOLAU ŞT. şi BORCESCU V. — *Arch. Rom. Pat. Exp.*, 1942, *12*, 323.
OBERLING CH. — Bul. Asoc. Fr. Cancer, 1928, 17, 259.
PITTALUGA G. — Bolile sistemului reticulo-endotelial, 1934, Monografie, 487, pg. 201 fig.
POP AL., NANA A. şi ADAM E. — Splina şi bolile sângelui, Sibiu, 1945.
ROUSSY B. — Cancerul. Masson, 1929.
SACANIAN S. S. — Influenţa scoarţei cerebrale asupra funcţiei fagocitare a sistemului reticulo-endotelial. *Clinicescaia medicina*, 1951, nr. 2.
SMIRNOVA-ZAMCOVA A. — Structura barierei hemato-parenchimatoase în condiţii normale şi patologice. *Med. Jurn.* Chiev, 1944, *12*.
SISOEV. — *Virch. Arch.* — 1924, *250*, 15—29, 41—53, 54—68.
SVIRCEVSCAIA B. — Despre mieloza secundară în tuberculoza *Virch. Arch.*, 1926, *262*, 1—14.
SVIRCEVSCAIA B. — Despre reticulo-endotelioza leucemică. *Virch. Arch.*, 1927, *267*, 456—476.

Scanned with OKEN Scanner

TATARINOV E. și ZILBERMAN T. — Intradermoreacția cu albastru tripan, *Med. Jurn. Chiev*, 1945, *14*.
TIMOFEEVSCHI A. D. — Explantarea tumorilor umane. Trad. 1949, Ed. de Stat, 170 pag., 65 fig.
TIMOFEEVSCHI și BENEVOLENSCAIA. — Potențele prospective ale mieloblastului pe baza experiențelor de explantare. *Virch. Arch.*, 1927, *263*, 719.
THOMAS J. A. — Concepția sistemului reticulo-histiocitar. *Rev. Hematol*, 1949, *4*, 4°, 639—654.
TUDORANU GH. — Actualități hematologice, 1946, Iași.
ȚURAI, MANDACHE, DUMITRIU OFELIA et PAPAHAGI. — Asupra importanței sist. reticulo-histiocitar în celulitele experimentale. *Chirurgia*, 1952, *2*, 1°, 25.
VASILIU TITU. — Reticuloze, reticuloame, reticulomatoze, *Bul. Acad. Rom. Med.* 1945, Iunie.
VASILIU TITU. — Bolile și sindromele aparatului hemo-reticuloendotelial, Cluj, 1946. Monografie, 151 pg.
VINOGRADOVA V. D. — Rezultatele comparate ale inoculării intra- și subcutanate a serului citotoxic antireticular (SCA) 1948, 3°.
VOICULESCU M. și MARINESCU GH. — Limfocitoza infecțioasă acută. *Rev. St. Med.*, 1951, *3*, 4°, 52—56.
VORONȚOVA. — Zilele Medicale Româno-Sovietice, 1951.

Scanned with OKEN Scanner

DATE NOI ÎN MECANISMUL ŞI FIZIOPATOLOGIA COAGULĂRII*

dr. H. LEIBA

Introducere	284	Fibrinogenul	309
Datele clasice asupra coagulării	284	Factorii inhibitori ai coagulării	310
Analiza elementelor care iau parte la coagulare	287	Heparina	310
Trombocitul. Tromboplastina	287	Fibrinoliza	315
Protrombina. Factorul V.	294	Relaţiile dintre coagulare şi hemostază	316
Calciul	306	Sindromul de tromboză	319
Trombina	307	Concluzii	326

INTRODUCERE

Problema coagulării sângelui a căpătat un aspect cu totul nou în ultimii ani, prin modificarea complectă atât a metodelor de studiu al acestui fenomen, cât şi prin îmbogăţirea concepţiei asupra mecanismului său de producere cu o serie importantă de factori descoperiţi în ultimii ani, prin aplicarea noilor metode de laborator.

Lumini noi s'au profilat atât asupra bolilor hemoragipare cât şi asupra trombozelor, şi noi posibilităţi de studiu şi de tratament stau azi la dispoziţia medicilor. Aceştia trebue doar să ştie să le aplice, cum, când şi mai ales cât trebue, pentru a nu deveni nocive şi a nu transforma o boală hipercoagulantă într'o hemoragie greu de stăpânit.

Deaceea obiectul acestui articol este prezentarea progreselor făcute în acest domeniu, dând noţiunile esenţiale noi, metodele de determinare a elementelor care participă la mecanismul coagulării şi noţiunile practice în legătură cu aplicarea terapiei coagulante şi anticoagulante, care se adresează tuturor medicilor, discutând o serie de probleme de coagulare care pot permite progresul cunoştinţelor în acest domeniu şi lămurirea datelor încă necunoscute sau incomplect lămurite cu privire la acest fenomen fiziologic.

Concepţia asupra acestui fenomen s'a lărgit şi prin considerarea că în procesul de hemostază, pe lângă coagularea propriu zisă, intervine şi vasul lezat, care este sub controlul direct al sistemului nervos. Cercetările şcolii sovietice pavloviste au arătat influenţa sistemului nervos asupra coagulării prin influenţarea peretelui vascular, cât şi prin modificarea chiar a elementelor care intervin în proces. Intr'adevăr, legătura dintre peretele vascular şi conţinutul vaselor, elemente diastazice chimice care sunt factori ai coagulării, este foarte strânsă, aşa cum se va vedea în cele ce urmează.

DATELE CLASICE ASUPRA COAGULĂRII

Coagularea a fost concepută ca un proces enzimatic, care are drept efect transformarea fibrinogenului (proteină care în sângele circulant este dispusă micelar) sub acţiunea trombinei, în grămezi de fibrină, ceeace are

*) Lucrare făcută în Laboratorul de Hematologie din Centrul de Hematologie şi Transfuzie, Bucureşti, 1952.

Scanned with OKEN Scanner

drept efect astuparea vasului care sângerează şi deci hemostază. Această definiţie, care apreciază pur mecanic hemostaza, are o serie de lacune care se vor lămuri în cursul expunerii. Ea ţine seama de ceeace se petrece in vitro, fără a considera fenomenul care se petrece in vivo, cu complexul de factori nervoşi şi endocrini, care influenţează atât vasul, cât şi factorii coagulării. Fenomenul evident al coagulării a fost în centrul unor studii importante încă din 1666, când s'a observat de către Malpighi producerea fibrelor de coagul în sângele care era ţinut un timp în vase de sticlă. Până la 1904 s'au făcut o serie de studii în care s'au strâns date disparate asupra coagulării. La această dată s'a arătat că mecanismul coagulării este enzimatic şi se petrece în doi timpi sintetizaţi în două ecuaţii :

Protrombină + Calciu^{++} + Trombokinază = Trombină
Fibrinogen + Trombină = Fibrină.

In această concepţie, coagularea sângelui se face în următorul mod : macroscopic, este evident că sângele ieşit din circulaţie începe după un timp (care se apreciază sub numele de timpul de reacţie sau faza I) să se transforme într'un coagul omogen. Acest coagul este format dintr'o reţea de fibrină, în ochiurile căreia se găsesc elementele figurate. Dela apariţia primului filament de fibrină şi până la închegarea masivă se vorbeşte de faza a II-a, sau timpul de coagulare, iar după circa 2 ore chiagul se retractă şi expulzează serul — faza a III-a sau retracţia chiagului sanguin. Acestui fenomen macroscopic îi corespund o serie de reacţii enzimatice între diferiţii componenţi ai plasmei. Astfel, în sânge se găseşte protrombina. In prezenţa ionilor de calciu şi a trombokinazei, care se produce prin desintegrarea trombocitelor sau din leziunea vasului traumatizat, protrombina se transformă în trombină, care, acţionând enzimatic asupra fibrinogenului prezent în sânge, îl transformă în fibrină. In această teorie, trombokinaza liberată din trombocite şi ţesuturi se combină cu antiprotrombina circulantă, care a fost identificată cu heparina ; deasemenea se considera că în sânge există şi antitrombină, care ar împiedica acţiunea trombinei.

A urmat o epocă (perioada a II-a, 1904—1934) în care diversele teorii asupra coagulării au complicat mult înţelegerea mecanismului ei, nedând posibilitate de desvoltare şi înţelegere a întregului complex ; totuşi ea a fost bogată în descoperiri clinice şi de laborator, ca de exemplu cercetările lui Caznelson, autor rus care în 1916 a pus indicaţia splenectomiei în purpura Verlhof, ca şi metoda de apreciere a timpului de coagulare pe lamă, utilizată şi astăzi.

Din 1934 începe a III-a perioadă, denumită „protrombinică", în care se trece la o analiză profundă a tuturor elementelor care intervin în coagulare, fără însă a se putea ajunge la o lămurire completă a tuturor datelor.

S'a introdus măsurarea timpului de protrombină într'un timp, aplicată în U.R.S.S., metodă simplă, uşor de efectuat, căreia apoi i s'au adus numeroase modificări pentru a o face accesibilă tuturor medicilor şi a putea fi efectuată la patul bolnavului. S'a imaginat apoi metoda de dozare a protrombinei în doi timpi, mai ştiinţifică, dar greu de efectuat, care rămâne rezervată cercetărilor. Dela aprecierea arbitrară a coagulării s'a trecut la o metodă precisă, efectuată cu pipeta gradată.

In 1943 se descoperă încă un factor necesar mecanismului coagulării, esenţial pentru activitatea protrombinică, factorul V, şi astfel se

marchează o îmbogăţire a factorilor coagulării. S'a reuşit să se facă o clasificare raţională a bolilor hipoprotrombinemice şi s'a dat testelor de laborator o importanţă ştiinţifică pentru diagnostic şi tratament.

In acest interval s'a lămurit problema sângerării colemicilor şi a bolii hemoragice a nou născutului.

S'a aplicat tratamentul cu vitamina K în sângerări, s'a sintetizat vitamina K_1, K_2, cât şi vitamina K_3 de către chimiştii sovietici, care au arătat şi modul de acţiune al acestei vitamine, demonstrând că, în afară de funcţia de favorizare a producerii de protrombină, ea are şi un rol în fenomenele de oxidoreducere.

S'a început aplicarea în clinică a heparinei în afecţiunile trombozante, cât şi a dicumarinei.

Făcând o apreciere a vechilor concepţii şi metode de laborator, constatăm o serie de lipsuri care lăsau fapte nelămurite. Astfel:

1. funcţia trombocitelor nu era complect elucidată şi nu era apreciată în complexitatea ei de acţiune, mărginându-se să se constate funcţia tromboplastinoformatoare (tromboplastină = trombokinază);
2. nu exista o explicaţie complectă a sursei de tromboplastină;
3. acţiunea tromboplastinei şi a calciului se considera a fi enzimatică, ele neconsumându-se în reacţie, lucru dovedit ca nejust;
4. se considera că protrombina este o substanţă unică, necunoscându-se componenţii ei, cât şi existenţa factorului V;
5. nu s'a explicat natura autocatalitică a reacţiei de coagulare;
6. nu s'a dat o explicaţie clară a menţinerii fluidităţii sângelui in vivo;
7. nu s'a făcut legătura clară între mecanismul coagulării şi mecanismul general de hemostază.

Determinarea timpului de coagulare şi de sângerare

Determinarea timpului de sângerare se face şi azi după metoda clasică a înţepării lobului urechii, timpul normal fiind de 3 minute.

In schimb, în determinarea timpului de coagulare s'au făcut progrese.

Vechea metodă, care determina timpul de coagulare a unei picături de sânge pe lamă, are inconveniente, deoarece nu se face la o temperatură constantă, sângele se poate usca înainte de a coagula (dacă timpul de coagulare este prelungit), iar aderenţa picăturii de sânge la lama de sticlă modifică datele normale. Autorul sovietic Bazarov a dat o tehnică foarte simplă, care înlătură toate aceste inconveniente. Dăm tehnica adoptată de Institutul de Hematologie şi Transfuzii din Moscova.

Intr'o cutie Petri se pune hârtie de filtru umezită pentru a menţine o atmosferă continuu umedă şi a împiedica astfel uscarea picăturii de sânge; se aşează pe două baghete de sticlă o lamă curată pe care se pune cu o pipetă 1/10 cm^3 soluţie salină fiziologică.

Se recoltează cu o pipetă 1/10 cm^3 sânge din deget şi se pune peste picătura de soluţie salină; în felul acesta se împiedică aderarea sângelui la lamă. Se acoperă cutia cu un capac transparent şi prin înclinări uşoare ale cutiei se notează timpul exact când picătura de sânge nu se mai mişcă. Normal, cu această tehnică simplă, timpul de coagulare este de 8—10 minute.

In afară de această tehnică simplă, se mai poate determina timpul de coagulare şi prin punerea sângelui în eprubete speciale de 1 cm diametru,

Scanned with OKEN Scanner

la 37°. Timpul de coagulare normal este de 6—10 minute. Deasemenea, bune rezultate am obținut prin determinarea timpului de coagulare al plasmei oxalatate recalcificate. Pentru această determinare se recoltează sângele pe oxalat de sodiu, ca pentru determinarea protrombinei, se centrifughează la 2 000 de ture timp de 10 minute, se decantează plasma. Se pun 0,2 cm³ plasmă în baie la 37—38 , se tamponează la pH = 7,4 (cu tampon de veronal sodic) și se adaugă aceeași cantitate (0,2 cm³) de clorură de calciu 0,2/M. Acum se pornește cronometrul și se notează momentul apariției primului filament de fibrină. Cu această metodă, timpul normal este de 1′45″ — 2′15″. Ca metode precise de determinare a coagulării putem cita metoda electrofotometrică, care determină precis atât momentul începerii, cât și sfârșitul coagulării. Normal, în mai puțin de 10 minute se termină perioada de latență, iar în 20 de minute se oprește creșterea densității optice, deci se termină coagularea. Timpul de coagulare e dat de diferența dintre aceste două cifre, deci este de 10 minute.

ANALIZA ELEMENTELOR CARE IAU PARTE LA COAGULARE

Trombocitul. Tromboplastina

Trombocitele, plachetele sau plăcuțele sanguine sunt elemente de o importanță majoră în coagulare. Identificate din 1842, au fost numite globuline și au fost considerate mult timp ca artefacte.

Deabia mai târziu li s'a descris forma lor ovală, mărimea de 1 — 3 μ, s'a arătat că și ele consumă oxigen, fapt care indică net că au o viață celulară. Fragilitatea lor e foarte mare, așa încât numărătorile făcute cu metode diferite dădeau cifre diferite după fiecare autor în parte și după tehnica întrebuințată ; astfel, cifra clasică de 200 000—300 000 mm³ de sânge, dată prin tehnica cea mai des întrebuințată a lui Fonio (recoltare printr'o picătură de sulfat de magneziu) este contestată de alte metode care găsesc 600 000 — 900 000 trombocite, dintre care 40% sunt forme foarte mici.

Pentru izolarea trombocitelor din plasmă, M. I. Nicolaeva utilizează metoda centrifugărilor repetate.

Se iau 200 cm³ sânge + 200 cm³ clorură de sodiu 0,9 % + oxalat de sodiu 0,58/200. Se centrifughează odată la 1 000 ture timp de 10 minute. Se separă plasma, se centrifughează din nou 10 minute la 1 000 ture. Se decantează și se centrifughează din nou 30 de minute la 3 000 ture. Se resuspendă precipitatul și la 15 minute după aceea se face controlul microscopic.

Bagdasarov și Vlados consideră că mai importantă decât numărul absolut de trombocite este determinarea numărului relativ față de cel al eritrocitelor, considerând ca cifre normale 50—60 trombocite la 1 000 eritrocite.

Chimic, trombocitele dau reacția substanțelor albuminoide, cenușa lor conține fosfor și fier și se crede că conține lipoide, lecitine și o nucleoproteină.

Tromboplastina este o lipoproteină care împreună cu calciul are proprietăți proteolitice față de protrombină. Lipoidul ar fi o cefalină, lucru neconfirmat, deoarece cu cât cefalina este mai pură, cu atât are acțiune mai mică. Fracțiunea activă ar fi solubilă în alcool. Prin ultracen-

trifugare s'a găsit un complex lipoproteic cu acțiune tromboplastică foarte importantă: 0,008 g produce o accelerare a coagulării. Greutatea moleculară a fost găsită a fi de 167×10^6, deci aproximativ 170 000 000. Macromolecula tromboplastinei este una din cele mai mari cunoscute până azi. La microscopul electronic se vede că sunt particule sferice cu diametrul de 80—120 milimicroni. Lipoproteina are o importantă acțiune fosfatazică.

Variațiile fiziologice ale trombocitelor se întâlnesc în timpul zilei, paralel cu leucocitele și în legătură cu modificările de tonus neuro-vascular.

Variația digestivă a fost pusă în legătură cu posibilitatea lor de a secreta fermenți digestivi. N. I. Nicolaeva a arătat că trombocitele secretă fermenți amilolitici și proteolitici, mai puțin lipolitici. Variația trombocitelor pusă în evidență în timpul ciclului menstrual a arătat o creștere în perioada premenstruală, și scăderea la o treime din numărul total înaintea începerii fluxului menstrual, atingând cifra minimă a doua zi dela menstruație. La sfârșitul fluxului, cifra este normală, pentru a crește până la mijlocul ciclului.

Trombocitele periferice provin din megacariocitele din măduva oaselor, fiind fragmente din protoplasma acestora.

Viața trombocitelor este scurtă, abia câteva zile, ele fiind apoi distruse mai ales în sistemul reticulo-histiocitar și în special în splină.

In coagulare, trombocitele intervin în patru mecanisme.

Formarea trombului.

Formarea chiagului.

Fenomenul de retracție a chiagului.

In mecanismul de vasoconstricție.

Formarea trombului. Clasic s'a arătat că trombocitele se aglomerează, având rolul unor nuclei de condensare, în coagulare, ele acoperind și astupând vasul traumatizat, cu producerea așa zisului tromb alb, tromb de plăcuțe. Adică se considera că astuparea unui vas tăiat se poate face numai prin astuparea cu trombocite aglomerate.

O condiție importantă a acestui fenomen este însă încetinirea fluxului sanguin, căci în mod normal trombocitele circulă în mijlocul traiectului circulator, și pentru ca ele să se poată margina este necesară încetinirea fluxului sanguin. Făcând o legătură cu fenomenele patologice, vedem importanța stazei în mecanismul de tromboză în genere și în tromboza postoperatorie în special.

Aglutinarea trombocitelor nu este perfect elucidată. Inainte se credea că aglomerarea este provocată de un factor plasmatic care derivă dintr'o fracțiune globulinică. Acest factor se inactivează la aceeași temperatură la care se inactivează și protrombina și la temperatura la care precipită fibrinogenul. Alții au crezut că trombocitele se acoperă cu un strat de proteină înainte de a aglutina. Acest strat ar putea fi format din fibrinogen, dar s'a demonstrat că aglutinarea trombocitelor se face și la bolnavii cu afibrinogenie. In vitro s'a văzut că adausul de trombină la preparatele native de trombocite produce o creștere a pseudopodelor trombocitelor și în acest mod alipirea lor este mai rapidă; apoi, imediat ce se desvoltă primele filamente de fibrină, acestea fixează trombocitele, permițând aglomerarea lor și în acelaș timp formarea trombului alb, dar favorizând și labilizarea lor.

Scanned with OKEN Scanner

Rolul trombocitelor în coagulare. După ce se aglomerează, se admite că trombocitele sunt distruse și dau naștere la tromboplastină, element de importanță majoră în transformarea complexului protrombinic în trombină. In legătură cu această labilizare a trombocitelor s'au făcut tumeroase lucrări. Dela început s'a legat origina tromboplastinei de trombocit. S'a reușit să se obțină o plasmă complect lipsită de trombocite recoltându-se sânge în vase unse cu silicon (substanță care împiedică aderența sângelui la vasul în care a fost recoltat și deci împiedică labilizarea trombocitelor), centrifugându-se puternic la 10 000 — 15 000 ture la temperatura normală. O astfel de plasmă lipsită de trombocite coagulează în vase obișnuite într'un timp relativ scurt, la 37°, dar în tuburi siliconate coagularea nu se mai face deloc sau se face foarte tardiv. Aceasta sugerează că dacă formarea tromboplastinei este legată de trombocite, contactul cu sticla al unei plasme lipsite de trombocite activează un constituent al plasmei, care conține un precursor al tromboplastinei, o protromboplastină, care poate să inițieze coagularea. Deci, în afară de tromboplastina plachetară există și un factor plasmatic care poate iniția și singur coagularea, dar în genere, pentru procesele normale de coagulare, ambii factori sunt necesari.

Prin distrugerea trombocitelor ia naștere un factor enzimatic care a fost numit trombocatalizina. Acțiunea sa este de a activa protrombokinaza plasmatică. Modul său de acțiune ar fi triptic, adică ar desface protrombokinaza dintr'o combinație complexă cu albumina și ar activa-o în trombokinază.

Trombocatalizina ar fi identică cu o fracțiune de tripsină. Ele au proprietăți asemănătoare, iar antitripsina împiedică acțiunea ambelor. Se crede că trombocatalizina provine și din pancreas, nu numai din trombocite. Factorul plasmatic a mai fost numit factor antihemofilic, căci s'a arătat lipsa sa în hemofilie. El a fost identificat cu o globulină conținută atât în fracțiunea I a lui Cohn, cât și în globulinele din fracțiunea a II-a, a III-a și a IV-a. Prezența sa în lichide patologice (ascită, hidrocel) face posibilă coagularea lor. Deasemenea a fost găsit în sângele animalelor fără plachete (păsări, pești, crustacei).

Acest factor plasmatic ia naștere probabil în ficat. El este un factor puțin rezistent la temperaturi joase sau înalte; astfel, după 24 ore la termostat nu se mai găsește protrombokinază.

Protrombokinaza este activată fiziologic autocatalitic de calciu și de suprafețele aspre de contact.

La animale a fost descrisă o antiprotrombokinază. In acest mod lucrează hirudina și veninul de albine.

Din combinarea tromboplastinei plachetare cu protromboplastina (sau tromboplastina plasmatică), ia naștere *tromboplastina activă*, care poate acționa asupra complexului protrombinei, pentra a iniția coagularea. Astfel, adausul de tromboplastină pură la o plasmă fără trombocite, care nu se coagulează în vase siliconate, produce bruse coagularea.

Această concepție a problemei tromboplastinei este întărită prin fenomenele observate în hemofilie; în această boală, defectul de coagulare este rapid modificat prin adăugare la sângele hemofilic de tromboplastină. S'a crezut că defectul de coagulare ar fi datorit stabilității trombocitelor, dar adausul de saponine, care produc complecta desintegrare a trombocitelor, nu readuce coagularea la normal, în timp ce adausul de

Scanned with OKEN Scanner

trombocite de hemofilic la o plasmă căreia i s'au scos prin centrifugare toate trombocitele aduce timpul de coagulare al acestei plasme la normal. Deci, se pare că defectul în hemofilie constă într'un deficit în tromboplastină plasmatică. Aceasta este numită în literatură globulină antihemofilică, protromboplastină, tromboplastinogen sau protrombokinază.

Deci, pentru producerea tromboplastinei active este necesară desintegrarea trombocitelor şi combinarea pe bază de reacţie catalitică de contact cu protromboplastina plasmatică. Impiedicarea desintegrării trombocitelor împiedică şi producerea coagulării.

Studiindu-se condiţiile în care trombocitele rămân intacte în plasmă s'a văzut că aceasta se întâmplă în plasma decalcificată, heparinată, hemofilică şi în plasma cu o hipoprotrombinemie marcată, dar tocmai aceste 4 tipuri de plasmă se mai caracterizează şi prin scăderea masivă sau lipsa producerii trombinei, ceeace poate sugera ipoteza că trombina poate fi responsabilă de labilizarea trombocitelor. Experimental s'a constatat că în prezenţa unui exces de trombină, după ce se favorizează aglomerarea trombocitelor: se produce şi o mai importantă desintegrare a lor. Este greu de precizat care factor este mai important în producerea desintegrării trombocitelor, rugozitatea vasului cu producere de tromboplastină tisulară (citozimul lui Bordet) sau trombina. Admiterea trombinei ca primum movens al desintegrării trombocitare şi al liberării de tromboplastină permite o explicare a mecanismului autocatalitic al coagulării.

Astfel, o cantitate mică de trombină produce desintegrarea trombocitelor cu liberarea de tromboplastină, activarea tromboplastinogenului plasmatic, şi deci tromboplastină activă. In continuare se produce activarea complexului protombinic, cu producere de trombină. Aceasta la rândul ei desintegrează şi mai multe trombocite şi astfel se reia ciclul reacţiei mai accelerat. Problema ar fi de unde provin primele urme de trombină. Se pare că acestea provin din ţesutul lezat sau din vasul traumatizat unde se produce tromboplastină tisulară, care împreună cu complexul protrombinic dau trombina, ce îşi începe acţiunea de desintegrare a trombocitelor şi astfel se porneşte ciclul catalitic al coagulării.

Sângele normal în vase nu conţine tromboplastină liberă sau activă.

Patologic se poate produce o lipsă de tromboplastină prin lipsa tromboplastinogenului plasmatic, prin trombocitopenie sau prin lipsa de activator plachetar. Aceasta poate ţine de un defect calitativ sau cantitativ al trombocitelor sau de prezenţa unui inhibitor al activatorului plachetar.

Antitrombokinaza are specificitate şi este puţin stabilă, fiind distrusă la 65°.

Trombokinaza poate fi inhibată prin clorura de guanidină 5 M şi desoxicolatul de sodiu 0,012 M. Dintre metalele cele mai active inhibante sunt scandiul şi lantanul. Deasemenea inozitolul, tocoferolul şi tripsina soia, care a fost obţinută cristalizată, au fost întrebuinţaţi ca inhibanţi ai trombokinazei. Ştiindu-se că tromboplastina activă conţine acizi graşi (cefalină, colină, etanolamină), se poate considera anticefalina pusă în evidenţă în plasmă ca un inhibitor important al activatorului plachetar. Creşterea anticefalinei plasmatice poate fi pusă uneori în legătură cu manifestări hemoragice. In trombocitopenii, timpul de coagulare poate să nu fie crescut, căci pentru coagulare este necesară o cantitate minimă de tromboplastină, iar la ultramicroscop s'au văzut trombocite foarte mici

care pot scăpa la numărătoare obişnuită, dar care se desintegrează foarte uşor, şi pot produce tromboplastină.

Cantitatea de tromboplastină poate fi uşor determinată prin testul de consumare al protrombinei.

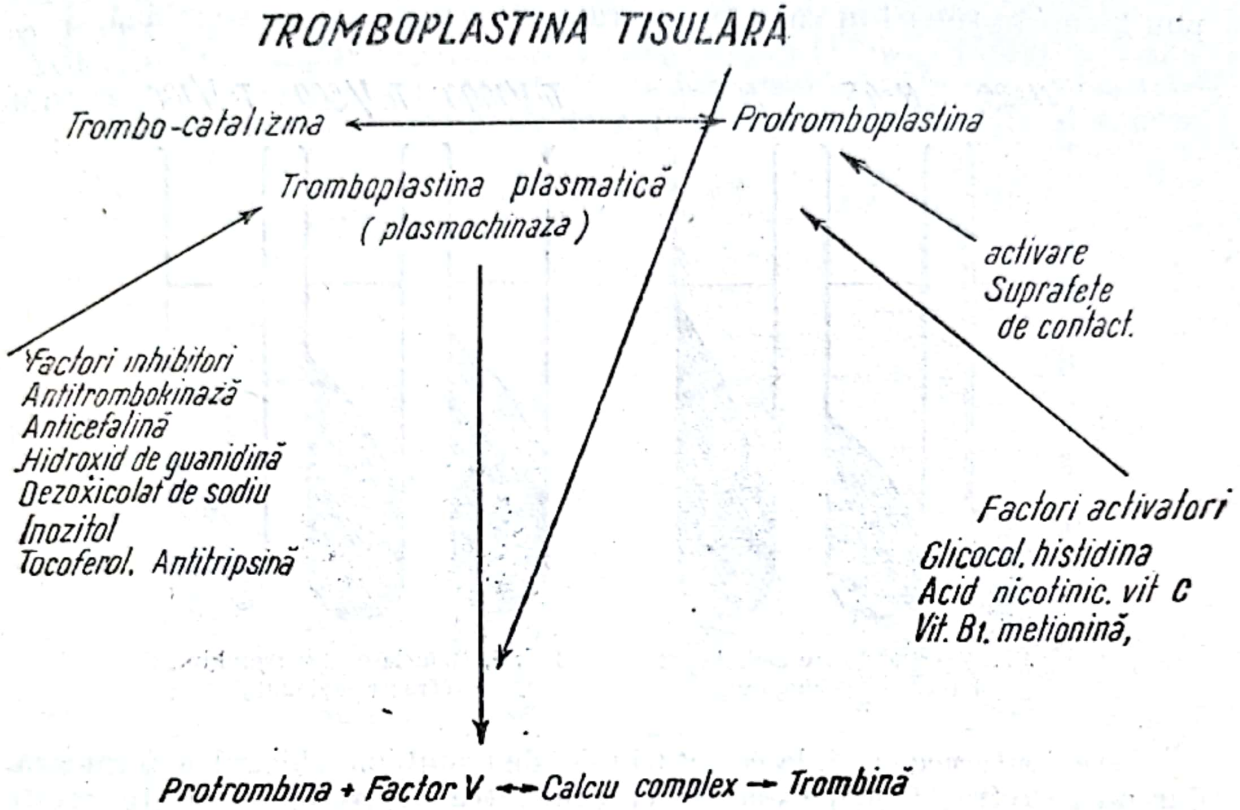


Fig. 1. Schema modului de acţiune în coagulare al tromboplastinei

Retracţia chiagului. După tehnica întrebuinţată la Baza Clinică a Centrului de hematologie dela Spitalul nr. 2 al Ministerului Căilor Ferate, un chiag odată format se retractă şi după un timp variabil (minimum 2 ore) expulzează o cantitate de ser. Această retracţie se măsoară de obicei într'o eprubetă gradată (de hemoglobină). Incă demult s'a pus în legătură retracţia chiagului cu trombocitul, căci s'a observat că chiagul format în bolile trombopenice nu se retractă. Ulterior s'a pus în legătură cu sinereza observată în gelurile coloidale şi s'a considerat mai importantă fibrina, în explicarea acestui fenomen. Mecanismul prin care se face retracţia chiagului nu este perfect cunoscut. Trombocitele devin centre de coagulare dela care pleacă fibrile ce se contractă.

S'a considerat că trombocitele elimină un ferment, retractozimul, care ar avea cea mai importantă acţiune.

Pentru a se studia participarea fiecărui element care intervine în mecanismul de retracţia a chiagului s'au pus în contact elementele purificate: fibrinogen pur, trombocite spălate, trombină.

Procedeu pentru a obţine trombocite pure. Se recoltează sângele în vase unse cu silicon 9 volume sânge şi un volum citrat de sodiu, 0,2 M. Se centrifughează 15 minute la 800 ture. Se decantează plasma. Se centrifughează din nou la 4 000 ture. Se scot plachetele dela fund, se

resuspendă în 0,85% NaCl, și din nou se centrifughează. Se varsă lichidul supernatant și la fund rămân trombocite pure.

Fibrinogenul se obține din plasmă amestecată cu 12 vol. NaCl saturat. Se ține 30 de minute în baia cu ghiață. Se centrifughează, se decantează, se spală cu NaCl semisaturat, apoi se redisolvă la 80% din volumul inițial al plasmei.

Plachetele spălate sunt resuspendate în soluția de fibrinogen și se pun 2 cm³ în tuburi în care se pun cantități crescânde de trombină.

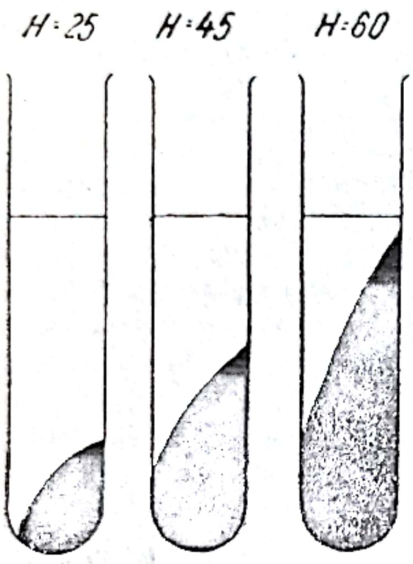


Fig. 2. Relația dintre hematocrit și retracția chiagului

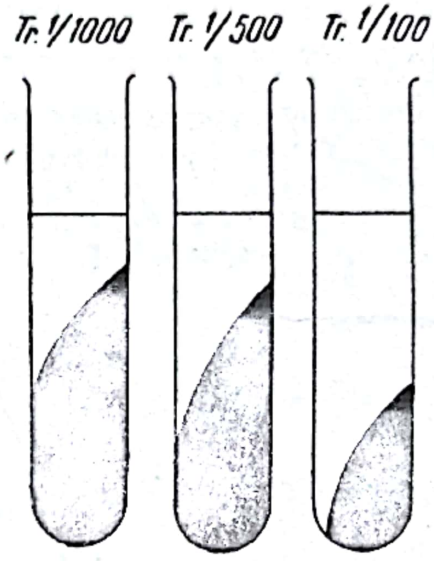


Fig. 3. Relația dintre trombină și retracția chiagului

Se poate vedea că, la cantități mici de trombină, chiagul se formează, dar nu se retractă și, pe măsură ce cantitatea de trombină crește, crește și retractilitatea chiagului.

Același lucru s'a obținut și în plasma hemofilică și în tuburi de colodiu (se știe că colodiul absoarbe fibrina și deci nu permite retracția chiagului).

Deci, se poate afirma că retracția chiagului este în funcție de : 1) numărul de trombocite, 2) concentrația de trombină, 3) volumul de celule din sânge, 4) concentrația în fibrinogen.

Analizând figura 2 înțelegem relația ce se poate face între numărul mare de trombocite care există după splenectomie și tendința la tromboză ce se observă în această situație.

Influența volumului celular asupra retractilității este ușor de înțeles pe baze mecanice, căci celulele nefiind comprimabile, cu cât numărul lor va fi mai mare, cu atât retractilitatea va fi mai mică. Ilustrarea raportului dintre hematocrit și retractilitatea chiagului arată net această relație.

In anemiile severe, retracția chiagului e mai rapidă și puternică, așa încât anemia poate fi considerată ca un factor important, predispunând la tromboze și embolii.

S'a subliniat că anemia posthemoragică este o cauză importantă a trombo-emboliilor.

Embolia pulmonară este extrem de rară sau chiar absentă în policitemie. De aci concluzia că transfuziile corectoare ale anemiei au acțiune profilactică importantă în prevenirea emboliilor postoperatorii.

Concentraţia, viteza formării şi cantitatea trombinei formate au deasemenea un rol mare în retracţia chiagului. Trombina intervine în alterarea trombocitelor pe şuviţa de fibrină pe care s'au aglomerat, deci retracţia va fi direct proporţională, atât cu cantitatea de trombocite aglomerate pe şuviţa de fibrină, cât şi cu concentrarea de trombină pe aceasta. Trombina este absorbită de fibrină şi astfel desintegrează mai uşor trombocitele.

S'a văzut experimental că dacă numărul de trombocite şi concen-

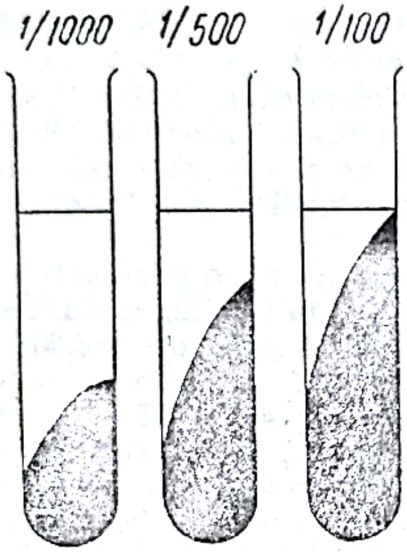


Fig. 4. Relaţia dintre concentraţia fibrinogenului şi retracţia chiagului

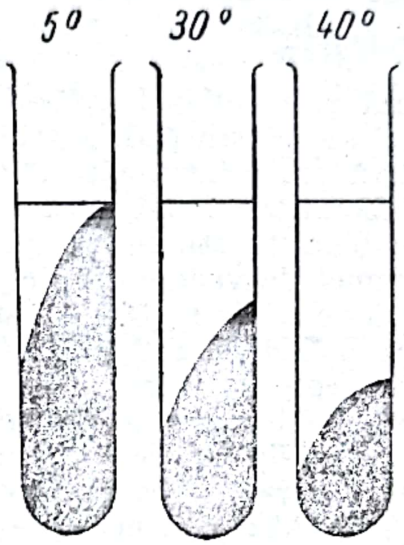


Fig. 5. Relaţia dintre temperatură şi retracţia chiagului

traţia de trombină sunt constante, retracţia poate depinde de concentraţia de fibrinogen, şi anume, retracţia este cu atât mai mică cu cât cantitatea de fibrinogen este mai mare, deoarece numărul de trombocite în reacţie cu şuviţa de fibrină scade relativ. Fiind mult fibrinogen, se produce multă fibrină; numărul de trombocite fiind constant, ele vor fi mai puţine pe unitatea de fibrină. Deaceea se poate crede că creşterea cantităţii de fibrinogen în plasmă reduce tendinţa trombotică a acesteia. Pe de altă parte, însă, paralel cu creşterea fibrinogenului creşte şi vâscozitatea sângelui, ceeace poate avea ca efect încetinirea circulaţiei, creşterea cantităţii de trombină şi posibilitatea ca retractilitatea chiagului să fie crescută.

Influenţa temperaturii asupra retracţiei chiagului este sigură. Cercetându-se experimental acţiunea căldurii între 0—42° asupra retractilităţii s'a văzut că aceasta este proporţională cu creşterea temperaturii. Ca o consecinţă terapeutică este menţinerea temperaturii joase la nivelul trombozei.

Cantitatea de electrolite in vitro are o importanţă vădită: cu cât concentraţia ionilor este mai mare, cu atât şi retractilitatea este mai puternică.

In clinică, retractilitatea chiagului are o importanţă majoră în patogenia trombozei venoase şi este cercetată în toate diatezele hemoragice, fiind paralelă cu trombopenia.

Acţiunea vasoconstrictoare a trombocitelor. Incă demult s'a observat că după coagulare apare în sânge o substanţă vasoconstrictoare cu acţiune

similară adrenalinei. Acţiunea ei ar fi directă asupra fibrelor musculare ale arteriolelor. Această substanţă este termostabilă şi solubilă în alcool. Sursa acestei substanţe vasoconstrictoare ar fi trombocitele, iar acţiunea vasoconstrictoare urmează primei faze de vasoconstricţie reflexă din mecanismul hemostazei. Prin injecţii cu extract de trombocite la iepure s'a produs hipotensiune.

Deci, extractul de trombocite are o acţiune dublă, pe lângă vasoconstricţie arteriolară producând şi hipotensiune. Această acţiune a fost asimilată cu cea a histaminei.

Protrombina

Studiul protrombinei a făcut să se cunoască mai bine mecanismul coagulării şi să se treacă dela cercetarea calitativă a acesteia la dozarea ei cantitativă precisă, cu pipeta gradată. Se poate spune că din 1934, când s'a elaborat tehnica de dozare a protrombinei într'un timp, a început era protrombinei în studiul coagulării.

Din punct de vedere chimic, protrombina este o glicoproteină solubilă, produsă de celula hepatică. Este conţinută în fracţiunea a III-a Cohn. Este constituită din azot 14,49%, carbon 48,5, hidrogen 7,31, cenuşă 2,04, sulf, glucoză 4%, triptofan, tirozină 10%.

1) Protrombina e o substanţă solubilă în apă la pH = 7; precipită în prezenţa sărurilor de Ba, Ca, Sr, Al (0,005 M), dar se solubilizează cu creşterea concentraţiei lor. Inactivarea ei începe la pH = 4,8 şi e completă la pH = 3,5; deasemenea se inactivează în mediu alcalin. Protrombina pură nu coagulează prin încălzire la 50 . Nu dializează prin membrană de celuloză. Un mg de protrombină pură este egal cu 1 500 unităţi; în plasma normală se găsesc 300 unităţi pe mm^3, deci concentraţia în plasmă e de 20%.

Ea este sintetizată de vitamina K, şi anume de factorii: K_1, care se găseşte în cantitate mare în alimente; K_2, care este sintetizat graţie florei Gramnegative din intestin, şi K_3, descoperit de şcoala sovietică. Vitamina K nu este un constituent al protrombinei, ci intervine ca un catalizator al procesului de sinteză a vitaminei de către celula hepatică. Relaţiile dintre vitamina K şi protrombină sunt certe şi de necontestat. La câinii colecisto-nefrostomizaţi scad paralel vitamina K şi protrombina. Injecţia intravenoasă cu vitamină K chiar în doză de 9 γ pe kilocorp restaurează în patru ore protrombina şi o menţine 24 de ore. Nu pare probabil ca vitamina K să fie incorporată în compusul protrombinei, ci este grupul prostetic cu care se combină apoenzima pentru a forma enzima activă. Deficienţa vitaminei K nu influenţează concentraţia apoenzimei.

In general se poate admite că circa 80% din protrombină se distrug şi se refac zilnic, iar refacerea poate avea loc foarte rapid, chiar în 4 ore după injecţia cu vitamina K. Nu se ştie cum este controlată sinteza vitaminei K pentru a menţine constantă protrombinemia.

2) Protrombina este produsă în organism în cea mai mare parte în ficat; astfel, ea scade în distrofiile hepatice până la 10%, în intoxicaţiile cu fosfor la 5%; totuşi, extirparea ficatului duce la scăderea protrombinei numai cu 57%. Protrombina se mai produce şi în sistemul reticulo-histiocitar.

Scanned with OKEN Scanner

Protrombina este absorbită de hidroxid de aluminiu. Pentru a obține protrombină pură se poate utiliza următoarea tehnică : se iau 9 cm³ plasmă și 1 cm³ hidroxid de aluminiu și se agită timp de 15 minute la 37 . Ea este distrusă la 60 și are specificitate de specie ; astfel, protrombina pură de *iepure*, adăugată plasmei de *câine* căruia i s'a administrat dicumarol, nu-i mai modifică timpul de coagulare. Hidroxidul de aluminiu o scoate din plasma oxalatată, dar nu din plasma în care s'au păstrat ionii de calciu, ca de exemplu în plasma heparinată.

Importanța protrombinei pentru clinică fiind foarte mare, numeroase studii făcute asupra sa, căutând să arate variațiile ei mari în diferite stări morbide, începând cu bolile de ficat și trecând prin mai toate bolile, dar mai ales aplicarea tratamentelor anticoagulante (heparină, dicumarol) au făcut să apară o serie întreagă de metode de dozare, dela cele mai simple, care se pot face la patul bolnavului și care dau o orientare suficientă pentru a putea conduce terapeutica, până la metodele cele mai precise, în doi timpi, rezervate cercetărilor de laborator.

Dozarea protrombinei într'un timp

Principiu. O plasmă oxalatată sau citratată pusă în prezența unor cantități constante de tromboplastină și calciu va coagula într'un timp care este direct proporțional cu cantitatea de protrombină existentă în acea plasmă.

Pentru determinarea exactă prin tehnică într'un timp este necesară păstrarea anumitor condiții. Astfel :

1. recalcificarea optimă, care poate fi obținută prin soluția de clorură de calciu 0,02 — 0,03 M ;
2. concentrația de trombokinază trebue să fie optimă, căci s'a observat că dacă se depășește concentrația se obține, paradoxal, o creștere a timpului de protrombină ;
3. optimul de temperatură este de 37,5 până la maximum 40° ; toate soluțiile trebue aduse la aceeași temperatură înainte de a fi puse în contact, pentru a avea rezultate comparabile ;
4. pH-ul optim între 7 — 7,5 se poate obține fie adăugând o soluție de bicarbonat de sodiu M/50, fie câteva picături din tamponul cu veronal (Michaelis) ;
5. concentrația ionică optimă este foarte importantă, întrucât diluțiile mari de plasmă, care se fac pentru determinarea protrombinei în doi timpi, pot să creeze cauze de rezultate eronate.

Materialele necesare. *Tromboplastina.* In lipsa unui preparat fabricat, tromboplastina se poate prepara din creier de iepure sau chiar de om, sau din alte organe (plămâni, testicul, tiroidă, etc.). Se preferă creier de copil mort prin accident sau prin boală acută. Creierul de iepure sau de om se poate ține 24 de ore sau mai mult la răcitor la 4°.

Creierul se curăță cu grijă de pia mater și vase, deoarece persistența lor dă un preparat impur în care pe lângă tromboplastină există și celelalte elemente care intervin în coagulare. Se taie în particule foarte mici și se deshidratează prin triturare cu acetonă într'un mojar. Lichidul rămas este vărsat și înlocuit cu acetonă proaspătă. Se repetă operația de trei ori, până se obține un produs granular, neaderent. Operația trebue să se facă repede, maximum în 10 minute. Apoi se usucă produsul prin aspi-

Scanned with OKEN Scanner

rare cu grijă, ca să nu se producă condensarea acetonei prin evaporare rapidă; trebue folosită numai acetonă pură anhidră. Apoi se usucă la 37° timp de o oră. Se introduce în fiole care sunt golite de aer cu o pompă de vid cu ulei, şi se închid fiolele. Extractul de creier preparat astfel se păstrează cu o activitate neschimbată peste 4 luni la răcitor.

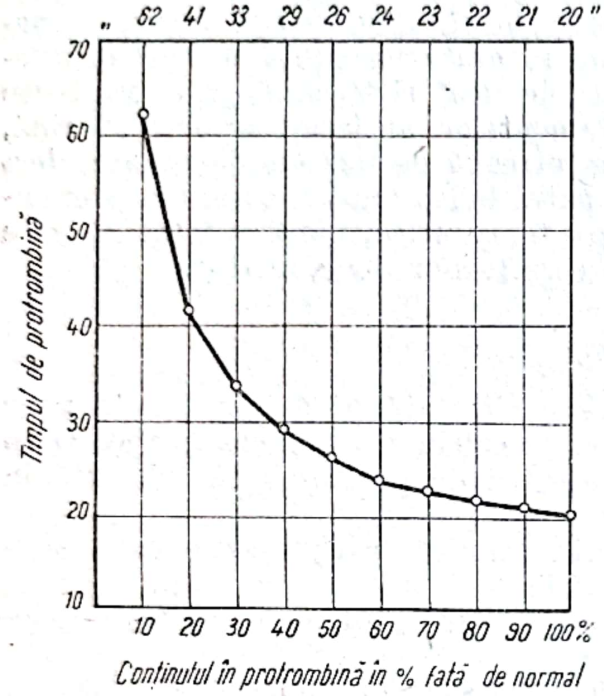


Fig. 6. (Vezi textul).

Pentru utilizare se pun 0,2 cm³ din materialul uscat într'o eprubetă subțire şi se adaugă 5 cm³ de soluție salină fiziologică. Se amestecă bine. Se lasă suspensia formată timp de 15 minute la 56', apoi se pune în baie la 37°. Se agită şi se amestecă cu pipeta.

In lipsă de acetonă, noi am lucrat cu suspensii de creier în soluție salină fiziologică. Omogenizarea se face foarte bine cu nisip de cuarț în mojar. Se pun atâția cm³ de soluție salină fiziologică câte grame de creier folosim. Se centrifughează scurt şi se decantează partea lichidă. Se încălzeşte la 56° timp de 15 minute pentru a inactiva antitrombina. Lichidul obținut, albicios, se păstrează îngheţat la răcitor. La întrebuințare se disolvă suspensia în soluție salină fiziologică 1/10. Valabilitatea produsului depinde de condițiile de păstrare; dacă este bine păstrat, el durează peste 3 luni.

Borovscaia întrebuințează tromboplastină preparată din vaccin antirabic.

Sângele se recoltează într'o seringă de 2 cm³ care conține 0,2 cm³ oxalat de sodiu 1,34% şi până la 2 cm³ se complectează cu sânge (sau mai bine se pun 1,8 cm³ sânge într'o eprubetă care conține 0,2 cm³ oxalat de sodiu). Amestecul nu trebue agitat prea tare, ci doar mişcat uşor pentru a evita hemoliza. Se centrifughează timp de 5 minute la 2 000 ture şi se decantează plasma.

Pentru determinare se pune în baie de apă la 37° timp de 5 minute 0,1 cm³ plasmă, la care se adaugă din soluțiile ținute tot în baie 0,1 cm³ tromboplastină; se agită uşor timp de 1 minut, apoi se adaugă suflând cu putere dintr'o altă pipetă 0,1 cm³ soluție clorură de calciu 0,2 M (0,548%). In acest moment se porneşte cronometrul şi, agitând uşor, se apreciază cu o ansă de platină momentul când apare primul filament de fibrină. Exact în acest moment se opreşte cronometrul, timpul marcat fiind numit *timpul de protrombină*. Printr'o oarecare experiență se poate aprecia momentul apariției primului filament de fibrină cu ochiul liber fără a mai avea nevoie de ansa de platină. Pentru plasma normală, timpul de protrombină pe lângă tromboplastina din creier de om sau iepure este de 12—15". Pentru o determinare justă trebue ca de fiece dată să se facă determinarea şi cu o plasmă sigur normală şi rezultatul să se dea în com-

parație cu aceasta. Mai fidel decât timpul de protrombină este *indicele de protrombină*, acesta fiind reprezentat prin formula :

$$I.Pr. = \frac{T.\ Pr.\ N. \times 100}{T.\ Pr.\ x}$$

I. Pr. = indice de protrombină ;
T. Pr. N. = timp de protrombină normal ;
T. Pr. x = timp de protrombină al plasmei de cercetat.

De exemplu, dacă timpul de protrombină normal este de 15'' și timpul de protrombină al plasmei de cercetat este de 20'',

$$I.Pr. = \frac{15 \times 100}{20} = 75\%.$$

Se consideră ca normal un indice de protrombină dela 85 până la 100%.

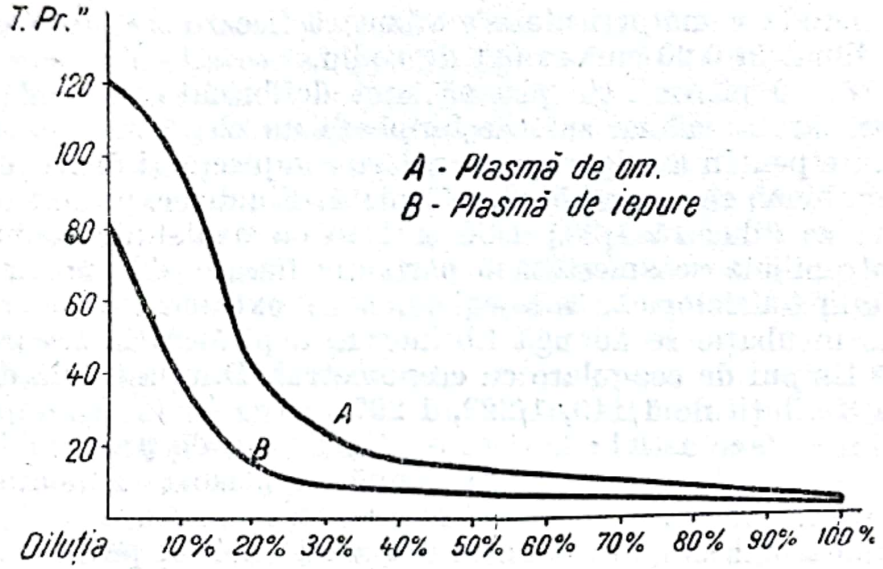


Fig. 7. Curba de diluție a plasmei de om și de iepure.

Făcând diluții de plasmă cu soluție salină fiziologică se obțin timpi din ce în ce mai mici ; prin construirea unei curbe se pot obține relații mai complecte. Deși această tehnică este foarte simplă, s'au imaginat metode și mai simple, care pot fi executate la patul bolnavului, la temperatura camerei, pentru determinări urgente, necesare conducerii tratamentului anticoagulant în flebite și embolii.

Astfel, metoda care utilizează extractul testicular ca sursă de tromboplastină determină protrombina prin punerea în contact a unor picături riguros egale de plasmă, tromboplastină și clorură de calciu. Aceste metode determină de fapt timpul în care se produce trombina, care nu e în funcție numai de cantitatea de protrombină.

Dozarea protrombinei în doi timpi

Metodele de determinare a protrombinei în doi timpi sunt mai exacte determinând protrombina pură fără factorul V. Dăm două metode mai întrebuințate :

Reactivi necesari. 1. Oxalat de sodiu 0,75% în soluție salină fiziologică.

2. Extract de țesut (tromboplastină).

3. Plasmă oxalatată: 15 cm³ sânge + 2 cm³ oxalat de sodiu 1,5%. Se centrifughează 30 de minute la 3 000 ture și se decantează.

4. Fibrinogen. Plasmă de câine oxalatată, la care se adaugă ^{1} volum de sulfat de amoniu pentru a o precipita. Se disolvă precipitatul într'un volum de oxalat de sodiu egal cu acela al plasmei întrebuințate. Se repetă procesul de precipitare de două ori. Se disolvă precipitatul final într'un volum de oxalat de sodiu egal cu $^1/_3$ din volumul inițial al plasmei. Se dializează apoi oxalatul salin 90 de minute în răcitor, întrebuințând ca membrană dializantă colodiul.

5. Calciu: 0,5 g clorură de calciu și 0,525 g ClNa în 100 cm³ apă.

6. Heparină comercială.

Pentru defibrinarea plasmei s'a utilizat trombină. Aceasta se prepară proaspăt amestecând 6 picături de soluție salină fiziologică cu câte 3 picături calciu, extract de țesut și plasmă. Se exprimă apoi serul bogat în trombină și se utilizează.

Prin metoda hematocritului s'a văzut că fiecare cm³ de plasmă oxalatată este diluat în 0,26 cm³ oxalat de sodiu.

Tehnică. 30 picături de plasmă sunt defibrinate prin adăugare de trombină preparată ca mai sus. Se formează un chiag în 18 secunde. Se lasă 15 minute pentru a asigura o coagulare complectă și distrugerea excesului de trombină; se scoate fibrina formată. Fluidul exprimat conținând protrombina se diluează 1/20; 1/30 și 1/40 cu oxalat de sodiu. Pentru a testa protrombina se amestecă 3 părți din fiecare diluție cu 3 părți de soluție salină fiziologică, 3 de calciu, 3 de extract tisular, și după o perioadă de incubație se adaugă fibrinogen, 3 picături la fiecare diluție. Se măsoară timpul de coagulare cu cronometrul. Diluția totală de plasmă este în cele 3 diluții de 1/149, 1/223, 1/297.

Calculul se face astfel: dacă se obține timpul de protrombină de 15 secunde în plasma diluată 1 223 înseamnă că plasma nediluată are 223 unități de protrombină.

O tehnică mai simplificată este cea a lui Rieben, pe care o dăm în întregime.

Reactivi: Sol. I. Clorură de sodiu 0,9%
Sol. II. Clorură de calciu anhidru 0,25 g
Clorură de sodiu 2,14 g
Apă distilată până la 250 cm³.

Într'un tub de centrifugă se pun 150 mg creier de iepure, uscat, și se adaugă puțin câte puțin 15 cm³ soluție salină fiziologică, amestecând și zdrobind amestecul. Se pune tubul cu o fiolă de 250 cm³ apă la 54—55°; se agită conținutul tubului cu o baghetă de sticlă 10 — 15 minute, pentru a distruge antitrombina. Se răcește la robinet, se adaugă 15 cm³ din soluția II, se amestecă cel puțin 5 minute. Se centrifughează 5 minute la 2 000 ture. Se recoltează lichidul. Acesta se poate dilua pe jumătate cu părți egale din soluția I și II.

Fibrinogenul se extrage din reziduul de plasmă oxalatată sau din fracțiunea uscată stabilă de plasmă de bou. Pentru a obține o soluție tamponată de fibrinogen se cântăresc 0,5 g fibrinogen și se pun într'un sac de celuloză printr'o pâlnie cu gât larg. Se întrebuințează un sac de dializă fără cusături, de 30 mm diametru. Se adaugă 50 cm³ soluție oxalatată tampon. Se dializează o oră la 12° într'un vas gradat de 2 litri

contra 2 litri de soluție oxalatată tampon. Apoi se pune sacul într'un nou vas identic și se dializează o oră contra unei soluții fiziologice; se varsă apoi această soluție în numărul de tuburi necesare. Se utilizează eprubete pirex de 100/13. Se astupă cu grijă. Se îngheață soluția prin răcire și se păstrează la ghiață. Inainte de utilizare se vor încălzi tuburile necesare la 4 — 7°. Acest procedeu este superior celui de a încălzi tuburile la temperatura camerei; el permite să se obțină variații zilnice mai slabe. Activitatea fibrinogenului poate varia dela un tub la altul din același lot. Dacă se fac determinări numeroase se poate diviza fibrinogenul în mai multe porțiuni.

Soluția tampon de veronal. Se pot utiliza veronal sodic M/10 și acid clorhidric N/10. Soluția are tendință de cristalizare sub 20°. E bine să fie preparată zilnic: 0,5 cm³ de soluție pentru un volum final de 2 cm³ este o proporție satisfăcătoare. Pentru a obține un pH = 7,6 se pun la 100 cm³ 61,5 cm³ soluție veronal sodic M/10 și 38,5 cm³ HCl N/10.

Soluția tampon salină de oxalat se prepară punând 40 cm³ veronal sodic la pH = 7,6 cu clorură de sodiu izotonică până la 2 litri.

Tehnica. Recoltarea sângelui: 4,5 cm³ sânge + 0,5 cm³ oxalat de potasiu 0,85% (evită bulele de aer), se centrifughează.

Transformarea protrombinei în trombină: 0,5 cm³ plasmă diluată (1/50) + 0,5 cm³ tampon veronal (în eprubetă 100/13) + 1 cm³ amestec tromboplastină — clorură de calciu. Totul se face pe baia de apă la 23—25°. Tubul va fi introdus în 2 — 3 cm³ apă sau se poate lucra la temperatura camerei. Diluția de plasmă cea mai comodă e 1/50 și timpul de protrombină normal e de 24 — 40″. Pentru plasma cu activitate protrombinică slabă se face o diluție de 1/25.

Determinarea activității trombinice. In 2 — 5 minute se atinge punctul cel mai apropiat al maximului de activitate trombinică (tubul este scos la fiecare ½ minut și e privit la lumină indirectă, cel mai bine în cameră obscură); când apare o rețea fibrinară, se scot 0,2 cm³ din lichid într'o eprubetă plasată în baie la 37°. După 30 — 40″ se adaugă 0,1 cm³ soluție fibrinogen încălzit și se declanșează cronometrul. Se agită 5″, se repune în baie la 37° și, agitând, se scoate pentru control cu 10 — 15″ înaintea timpului prezumat. Se privește printr'o lumină bună și se agită încet până la apariția chiagului.

Se fac din nou două probe cu câte 0,2 cm³ amestec și se ia pentru calcul media celor 3 probe. Determinările se fac la interval de 1 minut până la 2 minute, deoarece, dacă trece prea mult timp crește timpul de coagulare.

Calcul. Se obține valoarea activității protrombinice a unei plasme necunoscute divizând media timpului de protrombină a unei serii de 6 plasme normale prin timpul de protrombină al plasmei necunoscute și înmulțind cu 100.

$$\text{Exemplu: } \frac{\text{Media normală} = 33{,}6 \times 100}{\text{Plasma necunoscută}} = 70{,}3\%.$$

In genere, determinările de protrombină făcute prin metodele arătate nu fac distincție între factorul V, labil, și protrombina pură.

Tehnica determinării cantității absolute de protrombină din plasmă (Stefanini). *Principiu.* Protrombina este absorbită complect din plasma oxalatată prin tratare cu fosfat tricalcic 0,008 M, iar absorbția este împie-

dicată prin prezența citratului de sodiu 0,012 M. Protrombina poate fi deasemenea eluată din gel prin tratare cu citrat de sodiu 0,2 M în proporție volumetrică de o parte la 10 părți plasmă originală. Eluatul conține 90% din protrombina prezentă în plasma tratată (concentrată de 10 ori), o cantitate minimă de factor labil și o cantitate mică de fibrinogen. Dacă la un volum eluat se adaugă 9 volume de plasmă normală proaspătă deprotrombinizată cu 0,008 M gel fosfat tricalcic, timpul de protrombină al mixturii va fi direct proporțional cu concentrația protrombinei în plasma originală. Cu această tehnică, eluatul obținut dintr'o plasmă normală va da un timp de 12″.

Reactivi. 1. Citrat de sodiu 0,2 M.

2. Oxalat de sodiu 0,1 M.

3. Tromboplastină din creier de iepure sau de om.

4. Clorură de calciu 0,02 M.

5. Gel de fosfat tricalcic 0,008 M, care se prepară astfel: fosfatul trisodic 158 g e disolvat în 1 000 cm³ apă distilată. Separat se disolvă 66 g clorură de calciu anhidru în 1 000 cm³ apă distilată. Soluția de clorură de calciu se pune în cea de fosfat trisodic, agitând puternic. Precipitatul de fosfat tricalcic este spălat repetat prin decantare cu apă distilată până când s'a scos majoritatea clorurii de sodiu. Acest procedeu poate ține câteva zile. Volumul e adus la 1 000 cm³, făcând o suspensie 0,2 M. Din aceasta se face o soluție 0,008 M prin diluare.

6. Plasmă proaspătă deprotrombinizată. La 1,8 cm³ sânge normal se adaugă 0,2 cm³ oxalat de sodiu 0,1 M. Se centrifughează la 2 000 ture 10 minute. Intr'o eprubetă de 10/13 se pune un 1 cm³ gel de fosfat tricalcic 0,008 M și se centrifughează la 2 000 ture 10′; apa supernatantă este aruncată, iar pereții sunt uscați cu grijă. Un cm³ din plasmă este pus în tub, iar gelul strâns e resuspendat cu ajutorul unei baghete de sticlă. Mixtura e incubată la temperatura camerei 5′, apoi centrifugată la 2 000 ture 10′. Plasma supernatantă este pusă la răcitor într'o nouă eprubetă. Această plasmă nu va coagula prin adăugarea tromboplastinei și calciului un timp indefinit dacă a fost scoasă complect protrombina, dar ea mai conține o cantitate de factori labili și fibrinogen din plasma originală. Pentru rezultate exacte trebue preparată zilnic plasmă proaspătă.

Tehnică. Un cm³ de plasmă de examinat este tratat cu gelul centrifugat din 1 cm³ de soluție 0,008 M de fosfat tricalcic; după incubație și centrifugare, plasma supernatantă este aruncată. Precipitatul e spălat cu apă distilată, pereții tubului sunt uscați cu grijă cu hârtie de filtru și se adaugă 0,1 cm³ din citrat de sodiu 0,2 M. Mixtura e incubată la temperatura camerei 5′, apoi e centrifugată la 2 000 ture 5′. Fluidul supernatant e colectat; el conține toată (sau aproape toată) protrombina prezentă în plasma originală, foarte puțin factor labil și fibrinogen și cam 35 — 45% fosfat de calciu în soluție, care nu influențează însă rezultatul. La 0,99 cm³ de plasmă proaspătă normală oxalatată deprotrombinizată se adaugă 0,01 cm³ de eluat și se determină timpul de protrombină al mixturii.

Calcul. Procentajul protrombinei existente se calculează direct dintr'o curbă. Curba de diluție e construită în felul următor:

a) grupând o serie de diluții din eluatul obținut din plasma normală în plasma deprotrombinizată, astfel că se obțin concentrații cunoscute de protrombină dela sută la sută până la 1%, *b)* adăugând 0,01 cm³ din

fiecare diluție la 0,09 cm³ din plasma deprotrombinizată și determinând timpul de protrombină al fiecărei mixturi. Valorile arată că curba hiperbolică obținută cu diluarea progresivă a protrombinei și cu o cantitate constantă de plasmă e mai pronunțată decât aceea obținută prin amestec de volume descrescânde de plasmă proaspătă normală deprotrombinizată cu o cantitate constantă de eluat. Aceasta este probabil datorită unui factor, altul decât protrombina.

Quick crede că plasma conține protrombina sub forma unui precursor numit de el protrombogen, ce se găsește pe lângă protrombina gata formată, pe care o numește protrombina activă. Pentru conversiunea din precursor în protrombină activă e necesară existența unei suprafețe rugoase. Acest precursor nu e bine cunoscut. In plasma recoltată în vase siliconate nu se mai activează acest precursor, deaceea e greu de stabilit importanța sa, deoarece în organism endoteliul vascular ar avea aceeași acțiune ca și siliconul. In genere se admite că există o legătură între protrombina activă și cea totală, scăderea lor fiind paralelă, așa cum se întâmplă în terapia cu dicumarol. Acest precursor a fost întrezărit încă de Bordet, care spune că toată protrombina liberă se află sub stare de precursor, așa cum de altfel se întâmplă cu toți factorii care iau parte la mecanismul coagulării, ceeace ar explica menținerea fluidității sângelui în arborele circulator.

Concentrația eluatului %	Plasmă umană deprotrombinizată	Plasmă de iepure deprotrombinizată
	Timp de protrombină în secunde	
100	12	10,5
90	12,3	10,5
80	12,5	11,2
70	13,2	11,3
60	14,2	11,5
50	15	12,3
40	17,4	13,6
30	21	14,4
25	23,8	16,1
20	27,2	18,5
18	29,5	20,5
16	32,7	22,4
14	34,9	24,3
12	39,5	26,9
10	45,2	39,2
9	49,5	34,7
8	53,4	38,4
7	60	42,3
6	69,7	47,8
5	80,8	52,6
4	89,1	60,1
3	101,3	70,6
2	105,5	80,3
1	134,8	92

In mecanismul coagulării, protrombina trebue reprezentată ca un complex — complexul protrombinic — în care se cuprind și factorul V (labil) și ionii de calciu. Protrombina intervine în reacție stoichiometric: ca se consumă paralel cu producerea chiagului. S'a constatat că, în coagularea normală, numai o mică parte din protrombină se transformă în trombină, dar imediat ce se separă chiagul de ser, cantitatea de protrombină scade foarte mult. Diferența dintre cantitatea de protrombină din plasmă și ser, care indică consumul de protrombină, arată cantitatea de trombină formată, ca și cantitatea de tromboplastină consumată. In anumite boli hemoragipare, purpură trombopenică, trombastenie și hemofilie, această diferență nu este mare: consumul de protrombină este scăzut. Determinarea consumului de protrombină este un test mai sensibil decât timpul de coagulare pentru detecția turburărilor de coagulare. Astfel

timpul de coagulare poate fi normal, în timp ce consumul de protrombină poate fi scăzut. Consumul scăzut de protrombină este asociat cu formarea subnormală a unui factor seric, care accelerează convertirea protrombinei în trombină în prezența tromboplastinei și calciului. Acest factor seric scăzut poate fi același cu acceleratorul globulin-seric sau factorul labil seric, deficiența sa fiind unul din factorii de sângerare din hemofilie, purpură trombopenică, trombastenie, ca și în administrarea de dicumarol.

La hemofilici, timpul de protrombină este normal, activarea ei făcându-se normal, dar timpul de consumare al protrombinei este foarte lent, de o oră. In hipoprotrombinemii, timpul de protrombină este prelungit, dar consumarea se face normal. In hipofibrinemii sau afibrinemii se observă o activare a protrombinei, urmată foarte rapid de consumarea ei.

Consumul a fost pus în legătură cu prezența tromboplastinei, aceasta fiind astăzi considerată ca un indice al activității trombocitelor.

Dăm o metodă într'un timp pentru determinarea consumului de protrombină în chiag și ser.

Reactivi necesari : 1. Plasmă deprotrombinizată ca sursă de fibrinogen.
2. Tromboplastină din creier de iepure sau om.
3. Clorură de calciu 0,02 M.
4. Ser de cercetat.

Acesta se prepară prin centrifugare la ¼ oră după coagulare, și se măsoară timpul de protrombină al serului din sfert în sfert de oră. Se obține o curbă care determină consumarea orară a protrombinei în ser.

Normal după centrifugare :

la 15	minute	după	coagulare...	timp	de	protrombină	= 78″
la 30	„	„	„	„	„	„	= 24″
la 45	„	„	„	„	„	„	= 31″
la 60	„	„	„	„	„	„	= 31″

Deoarece centrifugarea la 15′ dela coagulare creează un artefact care precipită activarea protrombinei, s'a centrifugat în prezența citratului de sodiu (0,2 cm³ la 2 cm³ chiag) și astfel se obține curba reală a consumării protrombinei în chiag. Astfel, la normal, timpul de protrombină este identic în ser și plasmă, căci nu s'a făcut activarea protrombinei și nu s'a început consumul ei.

Studierea timpului de protrombină se face în genere prin adăugirea întâi de tromboplastină și apoi de clorură de calciu. Dacă însă se adaugă întâi clorură de calciu și după aceea tromboplastină, se obține un timp de protrombină mai scurt. Căutând explicația acestui fapt, s'a presupus că este datorit formării de mezotrombină, care este labilă. Reacția ar fi următoarea :

$$\text{Protrombină} + \text{factor V} + \text{Calciu} \xleftarrow{\text{Stadiu reversibil}} \text{Mezotrombină}$$

$$\text{Mezotrombină} + \text{tromboplastină} \xrightarrow[\text{Stare ireversibilă}]{} \text{Trombină}$$

In fața valorilor inegale de protrombină obținute prin diferite metode de dozare s'a făcut și o determinare fotoelectrică a protrombinei, obținându-se un timp mai scurt decât cu alte tehnici.

Factorul V, labil, accelerator al globulinei, de conversie al protrombinei plasmatice

Incă din 1943, studiindu-se plasma proaspătă și veche, s'a văzut de către Quick că timpul de protrombină al plasmei vechi este mult prelungit față de plasma proaspătă. Prin adăugirea unei cantități extrem de mici

de plasmă proaspătă la plasma veche, timpul de protrombină al acesteia este readus la normal. Pe de altă parte, plasma proaspătă a animalului dicumarolizat are timpul de protrombină crescut, dar revine la normal dacă i se adaugă puţină plasmă veche. De aici s'a ajuns la concepţia că protrombina e formată din doi componenţi, *A* şi *B*. Componentul *A* ar fi termolabil, dispare în sângele vechi şi componentul *B* scade mult în timpul administrării de dicumarol. Ulterior, această ipoteză a fost revizuită şi s'a considerat că protrombina *A* este identică cu factorul V sau factorul labil.

In 1944, Owen a comunicat cazul unui bolnav care suferea de o diateză hemoragică; timpul de protrombină era crescut, dar prin adsorbţia protrombinei s'a constatat că aceasta era prezentă în cantitate normală. In acest caz, adăugirea de plasmă proaspătă, fără protrombină, aducea imediat timpul de coagulare la normal, deci nu lipsea protrombina, ci un alt factor. Acesta a fost numit *factorul V*, necesar coagulării pe lângă ceilalţi 4 factori cunoscuţi până acum: tromboplastina, protrombina, calciul, trombina.

Factorul V a fost considerat identic cu factorul labil al lui Quick, şi este constituit dintr'o gloculină având rol important în accelerarea transformării protrombinei în trombină, fapt pentru care a fost numit şi *accelerină* sau *accelerator-globulină*.

Sub acest nume el este descris de diverşi autori, modul său de acţiune fiind deasemenea controversat, unii crezând că acţionează enzimatic, iar alţii stoichiometric.

Cercetări ulterioare au dovedit că şi acest factor există în plasmă sub formă inactivă, acest factor inactiv fiind de fapt *factorul V*, care a mai fost numit şi *proaccelerină*, sau *proconvertină*, ce se transformă în timpul coagulării în accelerină plasmatică, numită şi factorul VI, iar în serul rămas după coagulare rămâne o *accelerină serică* (serumaccelerator-globulină) care a fost numită şi *factor VII*.

Studiindu-se cantitatea de protrombină serică, cifrele obţinute variază după diversele metode de apreciere. Metodele care lucrau cu ser uman dădeau o cantitate de protrombină care scădea cu trecerea timpului, pe când metodele care utilizau plasmă de bou deprotrombinizată prin filtru Seitz găseau aceeaşi cantitate de protrombină chiar după săptămâni. Deci, în plasma de bou filtrată ar exista şi un alt factor, care activează convertirea protrombinei. Acest factor este factorul VII, cu o activitate mai puţin intensă decât aceea a factorului V, care scade în plasma umană cu trecerea timpului. Trombina favorizează producerea acestui factor, căci prin adăugarea de trombină la plasma oxalatată se produc cantităţi concentrate de factor VII, accelerator plasmatic.

Factorul V lucrează ca o co-autocatalază, încât în mecanismul coagulării ea a fost pusă astfel în ecuaţie:

1. Prombină + tromboplastină $\xrightarrow{Ca++}$ Trombină
2. Factor V (*Accelerator globulino-plasmatic*) + *Trombină*, accelerator globulin-seric
3. Protrombină + tromboplastină $\xrightarrow{Ca++}$ Trombină Accelerator globulin-seric
4. Fibrinogen $\xrightarrow{\text{Trombină}}$ Fibrină

Dacă se adaugă la protrombină pură cantităţi crescânde de factor V, activitatea protrombinică devine din ce în ce mai mare. Protrombina purificată capătă activitatea protrombinei plasmatice dacă i se adaugă

90 γ de factor V. Adică ar fi de înțeles că prin purificare molecula fragilă de protrombină s'ar altera și că pentru a-și recăpăta activitatea trebue să i se readauge factorul V. Cantitatea de trombină crește până la un punct paralel cu cantitatea de factor V, după care relațiile dintre ele nu mai sunt direct proporționale.

In plasma normală se găsește o cantitate mare de factor V. Acesta ar avea o structură apropiată de a tripsinei. Se cunosc absorbiția, precipitarea prin săruri, alcool, eter, conservarea și comportarea față de căldură a factorului V.

Nu toți autorii sunt de acord că creșterea timpului de protrombină în plasma veche este datorită scăderii factorului V. Unii cred că declinul de coagulare este datorit desvoltării gradate a inhibitorului trombinei și nu scăderii acceleratorului protrombinei.

E demonstrat că în plasma veche atât fibrinogenul, cât și protrombina nu se pierd.

Descoperirea factorului labil V dă o explicație a diferenței de valori a protrombinei dozate prin metode într'unul și în doi timpi, căci, pe când metoda într'un timp dă timpul de transformare al complexului protrombinic în trombină, metoda în doi timpi dozează protrombina însăși. Prima dă cifre mai mari decât a doua.

Proprietățile factorului V. E o globulină ce se găsește în plasmă și ser, care dispare rapid din plasma oxalatată și ser, păstrată la 4 și oxigen sau aer. Pierderea sa prin păstrare este mai mică în plasma citratată sau pură, ea fiind proporțională cu concentrarea calciului din plasmă. E inactivată prin încălzire la 58° și nu este adsorbită din plasma oxalatată prin geluri adsorbante, ceeace face separația protrombinică ușoară.

Concentrația sa variază la diverse specii; astfel, ea este foarte mare la iepure, de 50 de ori cât la om, mare la câine și comparativ mică la om. Concentrația sa nu este scăzută în hipoprotrombinemii prin dicumarol sau în deficiența în vitamina K.

Deficiența factorul V este dată de un timp de protrombină crescut (determinat după metoda într'un timp) și poate fi cauza unei diateze hemoragice, care nu poate fi tratată decât prin transfuzii de sânge proaspăt. E un factor cheie pentru formarea trombinei.

Metoda de dozare a factorului V se bazează pe dispariția sa în plasma veche de 15 — 25 de zile, care capătă un timp de protrombină de 40″. Adăugirea de 1/10 cm³ de plasmă proaspătă aduce timpul de protrombină la 20″. Dacă plasma proaspătă are o cantitate scăzută de factor V, se va obține un alt timp de protrombină, care va fi cu atât mai scăzut cu cât cantitatea de factor V va fi mai mică.

Semnificația patologică a protrombinei și factorului V

Importanța studiului protrombinei a crescut foarte mult în ultimul timp; literatura este bogată în numeroase date asupra variației sale în diverse boli.

Astfel, Miloslavscaia, într'un articol detaliat, arată variațiile ei în diverse boli și mai ales în boli ale ficatului. Prin metoda de dozare într'un timp ea a stabilit că indicele de protrombină este scăzut în afecțiunile acute și grave ale ficatului. In ciroze, indicele de protrombină era de 60%, iar în hepatita Botchin de 65 — 70%. Paralel cu ameliorarea clinică și

a celorlalte funcții celulare hepatice survenea și ameliorarea indicelui de protrombină, care s'a dovedit a fi astfel un test sensibil de insuficiență hepatică. După experiența noastră, acest test e greu de interpretat, variațiile fiind destul de mari. In icterul mecanic, indicele de protrombină este deasemenea scăzut. Rustițchi a imaginat o metodă de diferențiere între icterul mecanic și hepatic pe baza modificării protrombinei după administrare de vitamină K. Administrarea de vitamină K (2 — 3 injecții pe zi) face să crească indicele de protrombină în caz de icter mecanic, și nu îl modifică în icterul hepatic.

In cadrul unității organismului și al participării tuturor organelor în procesele patologice, în diferite boli pulmonare, cardiace, renale, etc., există și o participare hepatică. Astfel, G. Russu găsește în pneumopatiile acute o scădere masivă a protrombinemiei, direct proporțională cu gravitatea bolii; în bronșitele cronice, scăderea era mai puțin intensă. In afecțiuni cardiace, Miloslavscaia a găsit o scădere a indicelui de protrombină. In turburările de tranzit intestinal, sprue, enterite cronice, protrombinemia a fost găsită scăzută.

O probă de insuficiență hepatică o constitue și scăderea protrombinei după administrarea de dicumarol, care este mult mai accentuată în hepatite și care se modifică paralel cu ameliorarea bolii.

Dela aplicarea tratamentului cu anticoagulante în flebite și tromboze, determinarea timpului de protrombină a căpătat o importanță majoră în clinică, deoarece reprezintă singurul criteriu de apreciere a rezultatelor terapeutice, cât și indicația de continuare. Trebue dozată zilnic protrombina, și continuat tratamentul până la obținerea unui indice de 20%, considerat că exprimă protrombinemia ideală. Sub 15% apar hemoragii. S'a arătat în ultimul timp că nu există însă o relație absolută între hipoprotrombinemie și hipocoagulare, așa încât se face paralel cu dozarea protrombinei și testul de coagulare al sângelui heparinat, tinzând să se stabilească cantitatea de protrombină eficace, care corespunde unei hipocoagulări reale, în loc de protrombină ideală.

Semnificația patologică a factorului V este mai greu de precizat. Prin metoda de dozare a factorului V s'a stabilit că și factorul V este modificat în diferite afecțiuni. Astfel s'a găsit că în afecțiunile hepatice factorul V este scăzut, considerându-se că dozarea sa poate servi ca un test de prognostic și de diagnostic între icterul mecanic și icterul hepatic. In icterul mecanic, factorul V rămâne normal, pe când în icterul hepatic este scăzut, iar administrarea de vitamină K nu modifică cantitatea de factor V. In afecțiunile hemoragipare, factorul V apare relativ normal. E scăzut în trombopeniile simptomatice (leucemii), fără a fi în cauză lipsa vitaminei K, ci o deficiență a ficatului de a sintetiza factorul V. In hemofilie, factorul V e normal. In hipoprotrombinemia nou născuților, factorul V e puțin modificat, în timp ce protrombina este foarte scăzută.

In cazurile tratate cu dicumarol nu s'a observat o modificare a factorului V (cu metoda în doi timpi s'a observat o scădere inițială a factorului V, care însă revenea la normal dacă se continua tratamentul).

In neoplasme, în faza terminală, de cașexie, scăderea factorului V e paralelă cu modificarea și scăderea proteinelor.

La operații mari, cărora li s'au făcut însă și transfuzii de sânge citratat în care factorul labil se păstrează bine, se constată o menținere a protrombinemiei, în timp ce factorul V scade cu un maximum a treia zi și o re-

Scanned with OKEN Scanner

venire la normal în a opta zi. Această scădere nu este paralelă cu proteinemia. S'a emis ipoteza că trombozele apar mai rar imediat după operație tocmai din cauza acestei scăderi a factorului V. Dăm un tabel din care se vede modificarea protrombinei și a factorului V în diferite boli.

Boala	Nr. caz.	Activitatea protrombinei	Concentrația protrombinei	Activitatea factorului V
Sănătoși	20	98	97,5	96,8
Turburări hepatice	28	47,4	53,7	52,8
Icter mecanic	4	25,5	28,0	97,5
Policitemia vera	12	100	100	100
Pseudohemofilie	5	100	100	100
Purpură anafilactică	2	100	100	100
Purpură vasculară	38	95	95	96
Telangiectazie ereditară	3	98	95	98
Hemofilie	5	77	75	98
Purpură trombocitopenică idiopatică	9	69	68	96
Granulocitopenie simptomatică	35	74	77	59
Hipoprotrombinemia nou născutului	7	31,8	61,7	90,4
Sprue	2	84	85	73
Anemie biermeriană	4	77	74	90
Carcinom în faza terminală	12	42	48,7	56,2

Factori care determină creșterea protrombinei. In anumite stări fiziologice sau pe lângă diferite medicații s'a găsit crescută cantitatea de protrombină. Astfel, în graviditate, protrombina crește paralel cu înaintarea sarcinii; după operații, protrombinemia crescută a fost pusă în legătură cu pătrunderea în circulație a sângelui de depozit, în special splenic. După injecția de adrenalină se obține o creștere a protrombinei, care nu se mai obține la splenectomizați.

Reacțiile antigen-anticorp și excitarea sistemului reticulo-histiocitar în procesele de imunitate se însoțesc de creșterea protrombinei, ceeace ar fi o explicație a frecvenței flebitelor în timpul vindecării pleureziilor.

Dintre medicamente determină creșterea protrombinei teobromina, cafeina, digitala, strofantina, penicilina (inconstant).

Calciul

In mecanismul coagulării, calciul intervine sub formă ionizată sau sub forma unui compus de calciu specific; din cantitatea de 9—11 mg %, doar 2 mg sunt ionizate. Pentru intervenția calciului sub formă ionizată în coagulare pledează o serie de fapte, ca de exemplu acțiunea citratului de sodiu, ce formează un complex calciu-citrat care nu este ionizabil, sau faptul că adăugarea altor ioni la o plasmă crește timpul de coagulare, după legea înlocuirii ionilor. Dar s'a constatat că doar a 17-a parte din calciul din organism este necesar pentru coagulare, și că în această proporție calciul ionizat este aproape nul. Deci, se pare că intervenția calciului în coagulare se face prin intermediul unui complex calcic.

Pentru efectuarea coagularii plasmei in vitro se întrebuințează soluția 0,2 M. Pentru a nu influența timpul de coagulare, la om minimul de calciu necesar este 0,0012 M, pe când la iepure trebue o soluție doar de 0,0004 M. Aceste date au fost obținute prin studiile făcute cu Amberlit J. R. 100 (fenol formaldehidrazină) care poate scoate complect calciul din plasmă.

Scanned with OKEN Scanner

S'a văzut că doar concentraţiile mari molare ca 0,5 M au acţiune de inhibare a coagulării prin un mecanism imperfect cunoscut. Sărurile, citraţii, oxalaţii fixează calciul împiedicând în acest mod coagularea. După Bâcicov însă, aceste săruri ar lucra prin fixarea acizilor slabi aflaţi în plasmă, care ar interveni în coagulare.

Se pare că calciul intervine în coagulare nu ca un catalizator, ci se consumă în reacţie. El poate fi înlocuit cu stronţiu şi magneziu, dar în cantităţi mai mari.

Calciul intervine în producerea trombokinazei active, cu care ar da un ferment proteolitic, care ar transforma protrombina în trombină, dar s'a arătat că aceasta se poate face şi în lipsa calciului, sub acţiunea cloroformului, alcoolului etilic, tetraclorurii de carbon, tripsinei şi veninului de şarpe. Mai intervine în unirea protrombinei cu factorul V, în formarea trombinei active, căci s'a arătat că ar exista o trombină proaspătă (complex trombină + cefalină şi calciu) şi o trombină matură, care nu mai conţine calciu. Deasemenea intervine în reacţia trombină-fibrinogen.

E probabil că modificările cantitative ale calciului nu dau turburări hemoragice, iar acţiunea sa ca hemostatic este secundară, acţiunea sa cea mai importantă fiind lizarea trombocitelor, şi indirect deci producerea de tromboplastină.

Trombina

Trombina provine din complexul protrombinic activat sub acţiunea enzimatică a tromboplastinei, în prezenţa ionilor de calciu. Este o proteină care se găseşte în fracţiunea a III-a Cohn. Trombina s'a putut izola şi s'a dozat în unităţi. Faţă de fibrinogen se află în proporţie de 1/2000.

Trombina e un ferment care catalizează denaturarea spontană a fibrinogenului, ce se face prin desfacerea fibrilitică, ca la oricare albumină; astfel, 25 mg de trombină pot produce 4 100 mg fibrină. Ca ferment, acţiunea sa este influenţată de o serie de factori, ca temperatura (optimul de acţiune este între 38 — 40°), concentraţia ionică, pH-ul optim fiind 7,3, care se obţine prin tamponul Michaelis (0,05 M dietilbarbiturat de sodiu cu 0,01 M acid clorhidric); deasemenea influenţează acţiunea fermentului concentraţia trombinei şi a fibrinogenului.

Pentru preparare, se recoltează sângele steril pe citrat de sodiu 3,8%, în proporţie de 1/10. Plasma se decantează în primele 3 zile dela recoltare, sângele fiind păstrat în răcitor la 4°. Apoi se face o diluţie 1/11 în apă distilată, adică o parte plasmă pentru 10 părţi apă distilată. Apa distilată va fi ţinută 24 de ore la răcitor la 4° înainte de întrebuinţare. Se corectează pH-ul plasmei diluate până la 5,3 cu o soluţie de acid acetic. Se lasă 30 de minute la temperatura camerei, apoi se ţine 24 de ore la 4°. Lichidul supernatant se decantează cu o trompă de vid, se centrifughează precipitatul rămas şi lichidul supernatant este aruncat. Precipitatul se tratează cu o soluţie de bicarbonat de calciu în cantitate egală cu a cincia parte din plasma întrebuinţată. După 20 de minute, preparatul are proprietăţi coagulante. Se face dozarea unei diluţii descrescânde în apă distilată, având un titru de 1/256 în 15 de secunde. Se usucă la vid şi se fioleză.

Această metodă de preparare se poate adapta pentru uz industrial, ceeace ar satisface nevoile de clinică şi de laborator.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru formarea trombinei, care reprezintă ultima fază a perioadei I a coagulării, este nevoie de anumite cantități de complex protrombinic și de tromboplastină.

Trombina are importanță mare în coagulare, admițându-se că labilizarea trombocitelor s'ar face în prezența unor cantități foarte mici de trombină. Deasemenea, cu cât cantitatea de trombină formată este mai mare, cu atât și coagularea este mai marcată.

Modul de acțiune al trombinei este enzimatic. Cantități foarte mici de trombină sunt necesare pentru inițierea și complectarea coagulării, încât s'a socotit că trombina formată de o cantitate de circa 1 cm³ sânge este suficientă ca să coaguleze potențial tot fibrinogenul aflat în circulație. Deaceea se pune problema unui control al producerii și acțiunii trombinei. Acest control este făcut de sistemul nervos. Djavadian a arătat că excitația dureroasă are un efect hemostatic, și că între elementele pe care le-a găsit crescute în sânge este și trombina. Deasemenea și antitrombina, component proteic al plasmei, poate controla trombina. In rezolvarea acestei probleme s'a făcut legătura dintre protrombina serică și trombină. Protrombina serică scade foarte mult în raport cu trombina plasmatică, și deci apare evident că trombina este adsorbită de reticulul de fibrină, încât rămâne foarte puțină trombină în ser pentru a acționa asupra tromboplastinei. Testul de consumare a protrombinei în ser indică deci producerea de trombină. In felul acesta, labilizarea trombocitelor este încetinită și trece sub control. Lanțul reacției se încetinește mult, dar nu încetează. Deaceea se consideră că rețeaua de fibrină are mare importanță în hemostază, mai ales prin absorbția trombinei. Pe acest principiu se bazează și întrebuințarea în clinică a bureților de fibrină.

In unele boli, cantitatea de trombină formată fiind puțină, coagularea se face greu.

In hemofilie se poate vedea un chiag de fibrină destul de bun în cavitatea alveolară a unui dinte după extracție, dar nu se face hemostază efectivă. La acești bolnavi se formează atât de puțină trombină, încât capacitatea adsorbtivă a fibrinei nu este depășită; astfel încât nu mai rămâne în ser destulă trombină care să continue lanțul producerii trombinei, nici nu se lizează trombocitele, pentru a se produce tromboplastină și principii vasoconstrictori.

Acelaș lucru s'a observat și la bolnavi cu hipoprotrombinemie congenitală, ca și în purpura trombopenică.

Mecanismul coagulării depinde de ciclul trombinogenetic, care este autocatalitic. Celelalte elemente, cum ar fi conversiunea fibrinogenului în fibrină, ca și anticoagulantele, au rol secundar în coagularea fiziologică.

In terapeutică, aplicarea trombinei capătă o extindere din ce în ce mai mare, fiind considerată ca unul dintre cele mai bune hemostatice locale. Se întrebuințează trombina uscată, care se disolvă în 2 — 5 cm³ apă distilată sau de robinet, și se aplică tampoane direct pe regiunea care sângerează.

In hemofilie, aplicarea locală a tampoanelor imbibate cu trombină a dat rezultate superioare tuturor celorlalte terapeutici.

In tratamentul epistaxisului sau al sângerărilor postoperatorii din domeniul oto-rino-laringologiei, în hemoragiile după extracții dentare, ca și în osteitele maxilarului s'a întrebuințat cu rezultate încurajatoare aplicarea locală de trombină.

Scanned with OKEN Scanner

In chirurgia reparatoare, la aplicarea grefelor pe piele se stropește suprafața pielei preparate, întâi cu plasmă, apoi cu trombină și imediat se aplică grefa, care va fi fixată mai bine prin coagularea plasmei, provocată de acțiunea locală a trombinei.

In rupturi de organe se poate încerca sudarea buzelor plăgii prin plasmă și soluție de trombină, după cum preconizează Cudreașov, procedeu care are acțiune bună. In trusa de urgență de campanie ar trebui să se afle și un flacon cu trombină uscată.

In hemoragiile gastro-intestinale, hematemeză și melenă, s'a aplicat cu succes tratamentul cu trombină. Se administrează pe cale bucală, disolvându-se 1 cm³ de trombină uscată în 10 cm³ apă de robinet și se administrează 1—2 cm³ substanță activă în 24 de ore. Intr'o serie de cazuri de hematemeză și melenă, Kondi și Balaban, aplicând trombină uscată (1 flacon la 6 ore), au obținut rezultate bune, superioare celorlalte terapeutici.

In neurochirurgie se face cu succes hemostaza prin aplicarea de bureți de fibrină, imbibați în soluție de trombină, deoarece s'a văzut că fibrina este cel mai bun adsorbant al trombinei.

Fibrinogenul

In faza a doua a coagulării intervine fibrinogenul care, sub acțiunea trombinei, se transformă în fibrină.

Fibrinogenul este o proteină cu structură fibrilară. Se găsește în fracțiunea I proteică a lui Cohn. Este elaborat de ficat și probabil și de sistemul reticulo-histiocitar. S'a considerat că scăderea fibrinogenului din afecțiunile hepatice poate fi datorită și unei fibrinolize importante. In afibrinemii, funcțiile celulare hepatice sunt normale. Se poate ca celulele plasmatice să fie locul de producere al fibrinogenului. Are molecula liniară, puțin oscilantă, și în sânge se găsește în stare de sol, având dimensiuni de 900/30 Å, și greutatea moleculară de 600 000. Ca proprietăți fizice, fibrinogenul este elastic, are o vâscozitate mare, cam ca a sângelui, și este contractil, ceeace explică retractilitatea chiagului.

Cifre normale în sânge: 2,65 — 3‰. E format din 6 000 — 7 000 aminoacizi uniți prin legături peptidice și conține sulf. Formează prin coagulare o rețea, în ochiurile căreia se găsesc elementele figurate ale sângelui. Molecula e asimetrică, are încărcătură electrică mică, ceeace face ca solul să fie instabil și să precipite ușor sub acțiunea trombinei, transformându-se în fibrină, în a doua fază a coagulării. In trecerea fibrinogenului în fibrină se pare că nu e vorba de o modificare a formulei chimice, ci se petrece doar o asociere a moleculelor. Astanin crede însă că fibrina are formula modificată față de fibrinogen, fiind un fibrinogen oxidat. Oxidarea fibrinogenului se face la gruparea sulfhidrică, căci pierde hidrogenul. Ca urmare a acestui fapt, moleculele de fibrinogen se leagă prin grupările sulf, sub forma: F — S — S — F. Oxidarea e făcută în gruparea disulfhidrică a trombinei (Tr — S — S — Tr), care se reduce în metatrombină (Tr — SH).

Coagularea fibrinogenului de către trombină se petrece în două etape, trecând printr'o substanță intermediară, profibrină, care este un fibrinogen mai puțin solubil și mai instabil. Ea apare prin încălzirea plasmei 15' la 48°.

Scanned with OKEN Scanner

Experimentând cu cantităţi egale de trombină, plasmă încălzită şi neîncălzită, se obţin timpi de coagulare diferiţi, în sensul că în plasma încălzită se obţine un timp de două ori mai mic decât la martor. Anticoagulanţii pot avea acţiune asupra fiecărei faze a coagulării fibrinogenului. Unii anticoagulanţi, ca clorura de sodiu 20%, ferocianura de potasiu 10% şi tiocianatul de potasiu 10% au acţiune asupra primei faze a coagulării fibrinogenului; alţii, ca heparina şi clorhidratul de guanidină 10% au acţiune asupra fazei a doua a coagulării fibrinogenului. Liquoidul 1/2 000 are acţiune asupra ambelor faze ale coagulării fibrinogenului. Substanţele reducătoare, transformând trombina în metatrombină, împiedică coagularea, în timp ce acidul dihidroascorbic o favorizează, mărind numărul grupărilor sulfhidrice.

Precipitarea fibrinogenului se face în următorul mod : trombina este pe de o parte aderentă la fibrinogen, pe de altă parte se găseşte în cantitate mare în jurul trombocitelor, explicând astfel afinitatea trombocitelor pentru fibrină; ca urmare a acestei afinităţi, trombocitele aglutinează, formând insule sau centre în jurul cărora se produce fibrina. Plachetele fac unitatea chiagului.

Fibrina adsorbită de plachete ar avea un rol catalitic (fibrinocataliză), care se sumează cu alţi factori coagulanţi adsorbiţi de fibrină. Această fibrinocataliză ar accelera coagularea.

In retractilitatea chiagului, importanţa fibrinogenului este foarte mare, căci retractilitatea depinde de fibrinogen, de buna sa calitate. Fibrinogenul fiind un adsorbant de trombocite, pe care le fixează, prezenţa sa în exces în sânge poate face să scadă retractilitatea chiagului.

E greu de admis că graţie retractilităţii chiagului se produce în mod mecanic hemostaza, că prin aceasta s'ar forma un dop mecanic care să astupe vasul ce sângerează; în fond, la acest act trebue să concure în măsură importantă peretele vascular prin contractilitatea sa.

Fibrinogenul este constant crescut în sânge (hiperinoză) în inflamaţii, în reumatism, pleurezie sero-fibrinoasă.

FACTORII INHIBITORI AI COAGULĂRII

Sângele se menţine fluid în arborele circulator intact. Introducerea sângelui direct în traiectul circulator prin transfuzie nu este urmată de coagulare in vivo, căci în sânge există elemente care se opun coagulării, şi care reprezintă o echilibrare a factorilor coagulanţi.

S'au descris mai mulţi factori inhibitori al coagulării, studiul lor fiind început de Briuhonenco şi Iancovschi in 1930.

Prin recoltarea sângelui în tuburi siliconate se pun în evidenţă în plasma liberată de trombocite factori anticoagulanţi, ca heparina şi alţii. Normal, aceşti anticoagulanţi sunt în cantităţi foarte mici, şi natura lor exactă nu este perfect lămurită. Anticefalina este un antiferment care împiedică acţiunea tromboplastinei plachetare asupra tromboplastinogenului plasmatic.

Heparina

Asupra heparinei s'au făcut o serie mai importantă de lucrări, graţie atât preparării ei industriale, cât şi aplicării largi în clinica trombozelor şi în chirurgia vasculară.

Scanned with OKEN Scanner

S'a stabilit că heparina există normal în organism. Ea este în legătură cu granulațiile bazofile ale granulocitelor, găsindu-se în cea mai mare cantitate în ficat, de unde și numele de heparină, cât și în plămâni. Incă din 1930, heparina a fost preparată în U.R.S.S. prin metoda Briuhonenco-Iancovschi, de Iaroslavscaia din ficat de bou. Un kilogram de ficat de bou poate da 25—50 mg heparină pură.

Chimic, heparina este un amestec de esteri polisulfurați ai mucoitinei

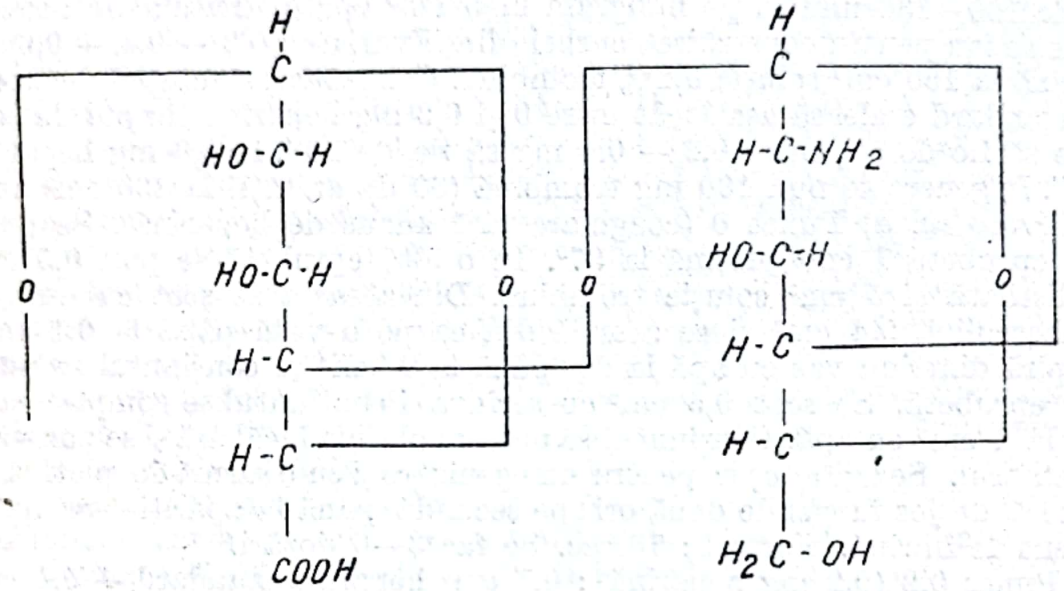


Fig. 8. Formula chimică a heparinei.

(glucid azotat) cu grade diferite de polimerizare. Ea conține 35% acid sulfuric, fiind un acid tare.

Heparina este precipitată de $Ba(OH)_2$, chinină, benzină, benzidină, protamină. Este solubilă în alcool metilic, etilen, acetonă și acid acetic. Sărurile de amoniu ale heparinei precipită cu alcool și acetonă. După producerea unui șoc, cu peptonă de exemplu, ea apare în cantitate foarte mare în sânge, dispărând aproape complect după operație.

S'au întrebuințat diferite metode pentru determinarea cantității de heparină din sânge și a celei excretată prin urină.

Dozarea heparinei pe calea coagulării fiziologice

Principiu. La o cantitate constantă de trombină, timpul normal de coagulare al unei plasme citratate sau oxalatate crește în raport direct cu cantitățile crescânde de heparină. Punând cifrele obținute pe un grafic, se poate controla cantitatea de heparină.

Materiale. 1. Baie de apă de sticlă cu termostat reglabil.
2. Cronometru.
3. Seringă de tuberculină.
4. Sârmă de platină de 4 cm cu mâner de 15 cm.
5. Balanță de torsiune.
6. Eprubete 10/0,5, pipete de 1—10 cm^3, sticle cu gât lat de 150 cm^3.

Reactivi. 150 cm³ plasmă citratată. Se pun 4 g citrat de sodiu în 50 cm³ apă distilată şi se complectează cu sânge până la 1 litru. Se centrifughează 30 de minute la 3 000 ture. Se decantează plasma clară. Se păstrează la 0° 24 de ore, apoi se pune în vase de 150 cm³. Se poate păstra mai multe săptămâni la — 10°. Pentru întrebuinţare, plasma se încălzeşte în apă caldă, se filtrează şi se păstrează în timpul zilei în apă cu ghiaţă.

Se prepară 5 cm³ heparină standard 0,1%, disolvându-se 5 mg heparină de 100—130 unităţi pe miligram în 5 cm³ apă distilată; din această soluţie se iau pentru construirea curbei diluţii variate: 0,2 — 0,4 — 0,6 mg heparină la 150 cm³ soluţie 0,1% trombină. Concentraţia soluţiei de trombină-standard e aleasă aşa încât între 0 şi 0,2 mg heparină timpul de coagulare să fie de 5″, între 0,2 — 0,4 mg să fie de 10″, la 0,6 mg heparină de 60″. In genere se pun 100 mg trombină (60 de unităţi) la 100 cm³ apă.

Procedeu. a) Punct 0 (coagulare fără adaus de heparină). Se pune într'o eprubetă 1 cm³ plasmă la 37°. In o altă eprubetă se pun 0,5 cm³ apă distilată şi 5 cm³ soluţie trombină. Din aceasta se scot cu seringa de tuberculină 0,4 cm³ şi se aruncă din ea pe o vată până la 0,1 cm³. Se aspiră dintr'un vas cu apă la 20 până la 1 cm³ şi conţinutul se pune într'o eprubetă. Se scot 0,5 cm³ cu seringa şi conţinutul se complectează până la 1 cm³ cu apă. Conţinutul se pune în plasma încălzită şi se porneşte cronometrul. Se agită uşor pentru omogenizare şi cu o sârmă de platină se amestecă de jos în sus de două ori pe secundă până la apariţia primului filament de fibrină. Normal: 15 sec. Se fac 3—5 dozări.

Punct 0,2 (0,2 mg heparină): 0,1 cm³ heparină standard + 0,4 cm³ apă distilată, deci 0,5 cm³ soluţie care conţine 0,2 mg heparină pe cm³.

In rest se procedează la fel: se iau cu seringa 0,4 cm³ soluţie de trombină, se aruncă până la 0,1, se aspiră apa până la 1; de aci se ia 0,5, se adaugă până la 1 cm³ apă, se pune în plasmă la 37°. Timpul de coagulare 20″.

Punct 0,4 (0,4 mg heparină) se prepară din 0,2 cm³ heparină + 0,3 cm³ apă (0,5 cm³ soluţie conţine 0,4 mg heparină pe 1 cm³), ş.a.m.d.

Dozarea preparatelor cu cantitate de heparină necunoscută

Se iau 4 mg preparat X şi se pun în 5 cm³ apă. Se pun 0,5 cm³ din această diluţie în 5 cm³ de trombină şi apoi se continuă după tehnica dată. Dacă timpul de coagulare este de 40″ se pune pe grafic la 40″ şi se vede că corespunde la 0,445 mg heparină, adică 116 u. pe mg. Deci, 0,8 preparat X corespunde cu 0,445 mg heparină standard la 116 u.

$$1 \text{ mg} = \frac{0{,}445 \times 116}{0{,}8} = 64 \text{ u./mg.}$$

Se poate generaliza în:

Heparina în mg × titrul heparinei standard = Titrul heparinei × Cantitatea de preparat X în mg

Eliminarea heparinei prin urină. Tehnica dozării în urină

Tehnică. Se ia urină clară, eventual filtrată, sau, dacă conţine albumină, se fierbe cu kieselgur. Intr'o eprubetă special gradată se pune urină până la 4 cm³, se adaugă o picătură de acid clorhidric 10% şi se pune reactiv (2 dimetilaminometildibenzofuranclorhidrat) până la semnul 2 al

eprubetei. Se citește la nefelometru. Prin metode de dozare biologice (determinarea puterii anticoagulante) sau nefelometrice s'au obținut cifre deosebite de heparină urinară. Astfel, prin metoda fiziologică se obține o eliminare medie de 14,8%, pe când prin metoda nefelometrică se obține o eliminare medie de 42%. Cifrele mari obținute prin metoda nefelometrică indică distrugerea heparinei în sânge, importantă pentru aprecierea activității de depozit a heparinei, respectiv o eliminare a unei heparine inactive în procesul coagulării.

Prin dozarea sulfului și prin vâscozimetrie s'au putut aprecia modificările heparinei în organism și s'a ajuns la concluzia că heparina suferă in vivo o depolimerizare parțială, heparina urinară având o greutate moleculară cu ¼ și ⅓ mai mică decât în sânge. Heparina urinară a fost numită chiar uroheparină, pentru a fi diferențiată de heparina sanguină.

Acțiunea heparinei. Heparina împiedică transformarea protrombinei în trombină (antiprotrombină), probabil și prin inhibiția trombokinazei, dar mai ales printr'o combinație pe care o stabilește cu protrombina, împiedicând transformarea acesteia în trombină. In acest mod s'a considerat că heparina este anticoagulantul fiziologic al organismului, fiind elementul cel mai important în prevenirea trombozei.

Mai are și rol antitrombinic, împiedicând acțiunea trombinei asupra fibrinogenului și în modul acesta prezervă stabilitatea trombocitelor; acestea nu mai aderă la peretele vascular lezat, prevenind formarea de noi trombi. Dar afinitatea heparinei pentru trombină este în orice caz mai mică decât a acesteia pentru fibrinogen, așa încât nu se poate considera acțiunea ei ca suficientă pentru a împiedica coagularea în mod fiziologic. In acțiunea sa antitrombinică heparina este ajutată de un cofactor, care se găsește în plasmă, numit albumina X sau antitrombina serică normală.

Albumina X acționează pe trombina liberă după ce sângele s'a coagulat, se unește cu ea și formează metatrombina inactivă. Se pare că albumina X nu inhibă acțiunea trombinei asupra fibronogenului, nefiind singură un anticoagulant, ci doar în unire cu heparina. In mod normal, trombina se combină cu fibrinogenul ca o enzimă cu substratul ei, având o mare afinitate pentru el, dar odată fibrinogenul transformat în fibrină, albumina X poate transforma toată cantitatea de trombină rămasă liberă în ser. Deci, dacă în mod fiziologic antitrombina nu poate proteja fibrinogenul împotriva coagulării de către trombină, ea poate inactiva însă cantități mari de trombină care s'ar afla în plasmă.

Iancovschi și Rucașova au obținut recent o substanță analoagă cu antitrombina, numită sinantrol, care are un titru anticoagulant mare. Aceasta ar putea activa și prin împiedicarea aderării parietale a trombocitelor, și protejând pereții vasculari împotriva trombinei.

Briuhonenco și Iancovschi cred că acțiunea antitrombinei se extinde și asupra fibrinei, transformând-o din gel în sol.

Grație acestor proprietăți, heparina a intrat în clinică în tratamentul trombozelor, tromboflebitelor venelor mari, emboliilor pulmonare, infarctului de miocard, degerăturilor, reumatismului, etc., ea având și un rol în mecanismul imunității. Introdusă pe cale de injecții în organism are o acțiune bruscă și trecătoare, întrucât se distruge în țesuturi (se depolimerizează). De aci reiese că modul de aplicare este numai în injecții intravenoase repetate la 3 — 4 ore. Tratamentul heparinic trebue să fie făcut

sub controlul permanent al timpului de protrombină, acesta fiind unicul criteriu care indică doza de continuat și eficacitatea tratamentului. S'a arătat însă că timpul de protrombină nu exprimă totdeauna adevărata coagulabilitate, putând exista o coagulare scăzută cu un timp de protrombină crescut. Deaceea, paralel cu determinarea timpului de protrombină trebue determinat și timpul de coagulare al sângelui heparinat.

Testul de toleranță la heparină

Principiu. După centrifugarea lentă a unei cantități de sânge luate pe oxalat de sodiu și potasiu (Wintrobe) se măsoară timpul de coagulare a 0,5 cm³ plasmă care se recalcifică cu clorură de calciu 1,11/400 în prezența concentrațiilor crescânde de heparină in vitro (0—0,3 — 0,7 — 1 unitate heparină) la 38°. La rigoare se poate măsura numai timpul de coagulare a primului tub și al ultimului tub conținând o unitate de heparină. Paralel se determină activitatea protrombinică prin metoda clasică. Rezultatele normale sunt :

Unități de heparină	Timp de coagulare		
	Mx.	Mn.	Mediu
0	3,30	1,30	2,30
0,7	10	5	7,30
1	15	8,30	12

In afară de aceste limite se poate vorbi de hiper- sau hipocoagulare. Timpul de protrombină normal poate corespunde la trei posibilități în privința coagulării : el poat corespunde martorului (normocoagulare), să fie alungit (hipocoagulare) sau scurtat (hipercoagulare).

Dacă timpul de coagulare este prelungit prin terapeutica dicumarolică există trei posibilități :

Toleranța la heparină corespunde martorului ; hipoprotrombinemia neutralizează excesul de substanță coagulabilă.

Toleranța la heparină corespunde gradului de hipoprotrombinemie ; s'a produs o hipocoagulabilitate.

Toleranța la heparină arată o scădere a timpului de coagulare, deși indicele de protrombină este scăzut, adică se menține o puternică coagulabilitate.

Deci, prin testul de toleranță la heparină se introduce noțiunea de cantitate de protrombină *eficace*, măsurată prin hipocoagulabilitatea pe care o produce, și care ține seama de variațiile individuale ale bolnavilor față de diverșii anticoagulanți, față de vechea noțiune de protrombină utilizată înainte. Executarea paralelă și confruntarea timpului de protrombină cu timpul de coagulare cu heparină dă o siguranță pentru evitarea accidentelor hemoragice sau pentru a împiedica continuarea unei terapeutici neadecvate.

In genere, cele mai bune efecte în tratamentul prin dicumarol al trombozelor s'au obținut la un indice de protrombină de 20% și o creștere a timpului de coagulare cu heparină la dublu față de normal.

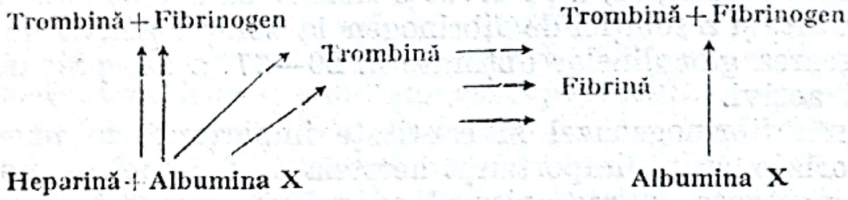
Acțiunea heparinei este neutralizată in vivo prin administrarea de protamină (salmină). Astfel, după o injecție de 50 mg heparină, administrarea de 40—50 mg protamină reduce în 5 minute timpul de coagulare la normal. O doză mai mică de 15 — 25 mg nu aduce timpul de coagulare la normal. Medicația aceasta devine necesară când trebue inactivată prompt acțiunea heparinei.

Scanned with OKEN Scanner

Tot ca inhibitor al coagulării poate fi considerată și fibrina. Acțiunea fibrinei este importantă fiziologic, poate mai importantă decât acțiunea heparinei sau a antitrombinei in vivo, căci buretele de fibrină care se formează în timpul coagulării are rolul important de a adsorbi trombina în exces din ser și, fixând-o, nu mai lasă trombină liberă care să poată să întrețină mecanismul autocatalitic al coagulării. Dacă considerăm trombina ca element foarte important al coagulării, se poate schematiza relativa afinitate pe care o au antitrombinele față de trombină printr'un tablou.

Interrelația antitrombinelor

Numărul liniilor la săgeți indică relativa afinitate pe care o au antitrombinele pentru trombină.



Fibrinoliză —. Procesul invers al coagulării, fibrinoliza, este efectuat de fibrinolizină, sau plasmină. Procesul de liză a chiagului începe în mod fiziologic la 48 de ore după coagulare. Procesul este lent: după 14 zile chiagul este aproape intact; în unele condiții, liza poate fi și rapidă.

In plasmă se găsește atât o formă inactivă a fibrinogenazei, profibrinogenaza, cât și fibrinogenaza. Deasemenea, în plasmă există și o antifibrinogenază. După Golovanova, fibrinogenaza este un ferment care catalizează transformarea fibrinogenului precum și a fibrinei în altă proteină a fracțiunii globulinice, care nu mai coagulează sub acțiunea trombinei. Fibrinogenaza și profibrinogenaza sunt asociate cu globulinele, antifibrinogenaza este asociată cu albuminele.

Fibrinogenaza se găsește în plămâni, locul unde fibrinogenul este degradat în organism. Streptokinaza precum și extractele de plămâni pot activa profibrinogenaza și să o transforme în fibrinogenază activă. Deasemenea, cloroformul poate avea acțiune de desfacere a complexului fibrinogenază-antifibrinogenază, și astfel să elibereze o substanță activă.

O activitate intensă a fibrinogenazei se observă după traumatisme importante, șocuri, arsuri, exerciții violente, injecții cu adrenalină, ca și în sângele cadavrelor (prin moarte subită), determinând fenomene de fibrinoliză și fibrinogenoliză, care sunt ireversibile și care explică menținerea în stare lichidă a sângelui în aceste cazuri. Deasemenea, menținerea lichidă a sângelui din cavitatea peritoneală (în caz de inundație peritoneală) sau în cavitatea pleurală (în caz de hemotorax) poate fi datorită în mare parte desvoltării unei activități fibrinogenazice importante în aceste cazuri.

Fibrinogenaza poate fi produsă și în absența funcțiilor normale ale ficatului, pancreasului, splinei, cortexului suprarenal.

In timpul vieții, acțiunea fibrinogenazei este inhibată printr'o substanță, antifibrinogenaza. Prin acțiunea unor soluții concentrate de uree s'a reușit să se înlăture acțiunea acestui inhibitor în plasmă la oameni vii și animale, iar după înlăturarea ureei prin dializă, s'a reușit să se deter-

Scanned with OKEN Scanner

mine acțiunea fibrinogenazei în plasma organismelor vii. In ser nu s'au putut obține aceleași rezultate.

Acțiunea inhibitorie a plasmei nu dispare după o încălzire la 65°, dar dispare la peste 70°. Ilin și Volfson au arătat că acțiunea fibrinogenazei plasmatice dispare prin încălzire la o temperatură de 58°. In felul acesta, substanțele care au o acțiune inhibitorie asupra fibrinogenazei se bucură de o termostabilitate mai mare, ceeace dă posibilitatea să se inactiveze fibrinogenaza plasmei, încălzindu-se la 58°, conservând proprietățile ei inhibitorii.

Antifibrinogenaza s'a găsit mai ales în splină.

Pentru prepararea fibrinogenazei. Golovanova arată că în experiențele pentru obținerea din extract pulmonar a unor globuline active prin precipitarea cu sulfat de amoniu și disolvarea ulterioară a acestora cu soluție salină fiziologică, și îndepărtarea sulfatului de amoniu prin dializă în soluție salină fiziologică, a observat o fibrinoliză activă după adăugarea plasmei citratate și a soluției de fibrinogen la soluția activă de globuline obținute. Uscarea gloculinelor obținute la 20—37 a dat preparate uscate de fermenți activi.

Existența fibrinogenazei în cantitate importantă în pneumonie în faza de resorbție arată importanța acesteia în fenomenele imunologice, pe lângă importanța în mecanismul coagulării, care este mai modestă în procesele fiziologice.

Heparina ar activa fibrinogenaza, și utilizarea ei în tratamentul trombozelor cu trombi deja constituiți își găsește indicația terapeutică prin posibilitatea de a repermeabiliza vasul.

Utilizarea fibrinogenazei și-a găsit indicația și în formele închistate, fibroase ale pleureziilor purulente sau bacilare, cu rezultate clinice remarcabile, căci prin topirea aderențelor se permite o activitate optimă a celorlalte tratamente.

RELAȚIILE DINTRE COAGULARE ȘI HEMOSTAZA

Față de mecanismul complex al coagulării, cu intervenția tuturor factorilor pe care i-am amănunțit, mecanismul hemostazei este și mai complex, deoarece hemostaza este un fenomen biologic, în producerea căruia intervine întreg organismul, ca un tot unitar, sub conducerea sistemului nervos central. Nu se poate concepe hemostaza ca un fenomen local, petrecut numai la nivelul vasului lezat, ci intervenția sistemului nervos integrează acest fenomen în modificările organismului în totalitatea sa.

Se credea că coagularea joacă un rol important în hemostază, că aceasta este un fenomen pur mecanic, local, legat de dopul format de chiagul intravascular. Aceasta era o concepție localistă, mecanică, considerând hemostaza ca un vicleșug mecanic al organismului.

Azi este demonstrat că participarea peretului vascular joacă rolul primordial în mecanismul hemostazei, împreună cu elementul de coagulare, sub dependența sistemului nervos central.

Un agent oarecare, modificând peretele vascular prin crearea unei soluții de continuitate, sau printr'o stază importantă, produce într'un prim timp o contracție vasculară. Această contracție primitivă este mult mai efectivă în producerea hemostazei decât chiagul de fibrină însuși.

Scanned with OKEN Scanner

Ea este independentă de numărul de trombocite, și pare să fie reflexă, Cen Si-tsai a observat prin studii microscopice că nici heparinizarea, nici dicumarolul nu împiedică această contracție, chiar în doze care nu mai permiteau aglutinarea trombocitelor. Deasemenea, această contracție există și la animalele fără trombocite sau fără fibrinogen. Această contracție nu este bine cunoscută, iar durata ei este greu de prevăzut.

Câteva trombocite care se depun pe endoteliul traumatizat se labilizează și sunt suficiente pentru a libera activatorul tromboplastinogenului, factorul plasmatic care există sub formă inactivă în plasmă și care este activat de labilizarea trombocitelor. Prin această acțiune se formează tromboplastina necesară mecanismului coagulării, dar în acelaș timp se formează și un principiu vasoconstrictor care își exercită acțiunea în aria lezată. Acest principiu vasoconstrictor nu are o origină locală, endoteliul lezat fiind o zonă reflexogenă, conținând interoceptori dela care pleacă impulsuri aferente, și în mod reflex se produce a doua vasoconstricție. Aceasta este mult mai efectivă în producerea hemostazei decât formarea chiagului însuși. Există încă demult dovezi experimentale că acest principiu vasoconstrictor se produce prin desintegrarea trombocitelor, căci după coagulare s'a găsit în sânge o substanță vasoconstrictoare, cu efect asupra fibrei musculare netede. Dar extractul de trombocite a avut o acțiune dublă, pe de o parte de vasoconstricție arteriolară, dar și de hipotensiune, acțiune care a fost asimilată cu aceea a histaminei sau a acetilcolinei, ceeace face să se creadă că producerea ei este condiționată de sistemul nervos ; conducerea se face prin sistemul nervos vegetativ, și acțiunea se produce la nivelul celulei terminale în sens vagomimetic, cu producere în exces de acetilcolină. Paralele cu această a doua vasconstricție se produce și mecanismul coagulării propriu zise, căci tromboplastina formată acționează asupra complexului protrombinic. Complexul protrombinic este format din protrombina propriu zisă (care poate proveni dintr'o protrombină inactivă), din factorul V (cu diferitele sale omonime : factorul labil, globulină acceleratoare plasmatică, accelerină, convertină) care provine dintr'un precursor, și ionii de calciu. Din acțiunea tromboplastinei asupra acestui complex se formează trombina. Trombina odată formată începe să deslănțue mecanismul autocatalitic al coagulării. Pe de o parte, trombina se combină cu fibrinogenul și se produce chiagul de fibrină. In ser protrombina scade foarte mult, se produce o adevărată consumare de protrombină, care în fond măsoară și producerea de trombină.

Acțiunea fibrinei este mai importantă decât un simplu și static dop mecanic. Chiagul de fibrină controlează și micșorează prin adsorbție producția de trombină și încetinește lanțul mecanismului de coagulare, dar nu-l oprește. Scapă destulă trombină, care are o acțiune de labilizare a plachetelor. Plachetele labilizate au acțiune asupra activatorului tromboplastinogenului și mecanismul de coagulare reîncepe.

Comparând acțiunea chiagului și a vasoconstricției asupra hemostazei reiese net că acțiunile se potențează, dar mai importantă e vasoconstricția. Astfel, în hemofilie e destul de obișnuit a vedea un chiag de fibrină format în cavitatea alveolară a unui dinte extras, dar nu se face o hemostază eficientă.

Acelaș lucru s'a observat și la bolnavi cu hipoprotrombinemie congenitală. In aceste condiții se formează foarte puțină fibrină și capacitatea absorbtivă a fibrinei pentru trombină nu este niciodată satisfă-

cută. In acest mod nu mai rămâne trombină liberă în ser pentru a continua ciclul trombinogenetic, nici nu produce liza a suficiente trombocite pentru a produce o cantitate apreciabilă de principii vasoconstrictorii. Aceeaşi sărăcie de trombină se află şi în purpura trombopenică, unde la lipsa de trombină se adaugă şi lipsa de trombocite care limitează potenţialul de aprovizionare cu agent tromboplastinic. Reiese din cele expuse că un element cu o poziţie cheie în mecanismul coagulării este trombina.

Producerea şi fixarea trombinei sunt controlate printr'o serie de factori, ca de exemplu albumina X (sau antitrombina fiziologică), reticulul de fibrină care o adsoarbe, şi mai ales influenţa sistemului nervos. Djavadian, studiind coagularea după excitaţia dureroasă, a arătat că excitaţia dureroasă are o acţiune hemostatică, maximul de accelerare al coagulării constatându-se între 10—20 de minute după întreruperea excitaţiei dureroase. Excitaţia dureroasă produce în sânge o creştere importantă a cantităţii de trombină, cu un maxim de creştere între 20 — 45′ dela începerea excitaţiei, întrecând cifrele iniţiale de trei-opt ori. Dar nu numai trombina creşte sub acţiunea durerii, ci şi trombocitele cresc în sângele periferic odată şi jumătate până la de două ori şi jumătate, maximul fiind la 20 — 30′ dela excitaţia dureroasă.

In afară de mecanismul intravascular şi din peretele vasului, un rol important în mecanismul hemostazei îl joacă şi presiunea exercitată de ţesuturile dimprejur asupra vasului lezat, căci massa de sânge trecută în spaţiul perivascular exercită o presiune pe vas, pe care îl comprimă şi în felul acesta contribue în mod important la mecanismul opririi hemoragiei. Când este presată o suprafaţă endotelială se produce o iritare a endoteliului, care are drept efect desvoltarea unei stări adezive (lipicioasă) care poate face ca pereţii vasculari să fie permanent alipiţi. Importanţa acestei adeziuni endoteliale în mecanismul hemostazei a fost demonstrată de Cen Si-tsai. S'ar putea ca în hemofilie acesta să fie mecanismul prin care adeseori se face hemostaza. Deoarece hemoragiile sunt de obicei venoase, şi cum presiunea în venă este mică, este de presupus că tensiunea tisulară din jurul venei este suficientă pentru oprirea scurgerii de sânge şi repararea leziunii vasculare. Deasemenea, hemoragiile arteriolare şi capilar pot fi oprite prin acest mecanism.

La aceşti factori se adaugă şi retractilitatea chiagului sanguin, dar dacă facem o apreciere obiectivă, forţa retracţiei chiagului este atât de slabă încât valoarea în hemostază este îndoielnică, deşi chiagul odată format poate acţiona ca un dop.

Dacă facem o apreciere asupra anticoagulanţilor fiziologici, ni se pare că niciunul (albumina X, heparina, antitrombina, fibrina, fibrinogenaza) nu poate avea în mod fiziologic, in vivo, o acţiune importantă.

Desigur că introducerea de microchiaguri prin transfuzii de sânge conservat, de exemplu, nu are drept efect producerea de embolii, şi în această acţiune ar putea avea efect anticoagulanţii fiziologici.

Sunt necesare cercetări experimentale în acest sens, pentru a se studia aceşti anticoagulanţi şi în special heparinemia şi heparinuria după transfuzii de sânge. Dar aceste elemente au desigur o acţiune importantă în unele aspecte ale imunităţii în lupta de apărare împotriva infecţiei bacteriene.

Particularităţile evolutive ale hemoragiei din diferite afecţiuni îşi găsesc explicaţia în concepţia fiziopatologică expusă. In hemofilie, vasele

Scanned with OKEN Scanner

care sângerează sunt de obicei arteriole și artere mici, fiindcă ele au pereții mai groși și sunt mai puțin influențate de presiunea din jur. In schimb, venele dau hemoragii care devin rareori importante, deoarece presiunea venoasă este mică și presiunea țesuturilor din jur este suficientă pentru a produce oprirea hemoragiei.

Hematemeza produsă prin varicele esofagiene este mai greu de controlat; țesutul celular din jurul esofagului fiind lax, acesta nu constitue un strat extern protector care să producă o presiune pe vasul lezat. Epistaxisul se produce atât de frecvent deoarece venele nasului sunt supuse traumatismelor continue și nu sunt protejate în jur. Hemoragia capilară este controlată prompt în organism, căci în genere cauza primară a sângerării capilare nu este traumatismul, ci o creștere a permeabilității, care produce un tip de sângerare diapedetică, a cărei leziune caracteristică este peteșia.

Din analiza tuturor factorilor — iar astăzi se cunosc din ce în ce mai mulți factori care intervin în mecanismul coagulării — se poate vedea că majoritatea cercetărilor au fost făcute pe elementele periferice, pe mecanismul intim chimic, enzimatic, fără să existe o preocupare suficientă pentru studierea factorilor care îi fac pe aceștia să se modifice. Deabia recentele cercetări ale lui Djavadian au început să stabilească relații între sistemul nervos central și elementele coagulării; mai multe date se găsesc cu privire la lămurirea mecanismului hemostazei, la mecanismul vascular din care rezultă net că atât fenomenul de coagulare, cât și hemostaza sunt sub controlul sistemului nervos central, care prin intermediul sistemului vegetativ și endocrin dirijează atât fenomenele vasomotorii, atât de importante în hemostază, cât și modificarea elementelor care intervin în procesul coagulării.

Incercarea lui Quick de a face din trombină elementul primordial, centrul coagulării, reprezintă o concepție forțată, căci privește coagularea ca pe un fenomen de sine stătător, în afara interrelației dintre organe, în afara concepției integrității organismului, a dependenței funcțiilor organismului de scoarța cerebrală. El nu explică și nu poate explica cauzele care provoacă modificările trombinei. Concepția sa este mecanicistă. Deaceea, singura concepție fiziopatologică justă este aceea care consideră hemostaza și coagularea ca fenomene care se integrează în totalul manifestărilor de apărare ale organismului.

SINDROMUL DE TROMBOZĂ

Multă vreme s'a considerat tromboza ca rezultatul unei inflamații a peretelui vascular și numai cercetări recente au stabilit că acest sindrom este datorit unui complex de factori, în primul rând unei turburări circulatorii datorită modificărilor influxurilor nervoase venite la vase, la care se adaugă alterații ale crazei sanguine și creșterea coagulabilității sângelui.

Condițiile de apariție a trombozei se pot clasifica în patru capitole:
modificări ale peretelui vascular;
modificări în coagulabilitatea sângelui;
modificări ale elementelor sângelui și în special ale posibilității lor de a aglutina;
modificări în fluxul sanguin ca viteză sau vârtejuri.

1. **Modificările peretelui vascular** sunt o condiție foarte importantă a coagulării intravasculare, căci nu s'a dovedit încă posibilă o coagulare în sistemul vascular intact, ci este necesară o cât de mică leziune endotelială, care este primum movens al procesului de coagulare. Experimental s'a dovedit că o leziune endotelială cât de mică este necesară pentru pro-

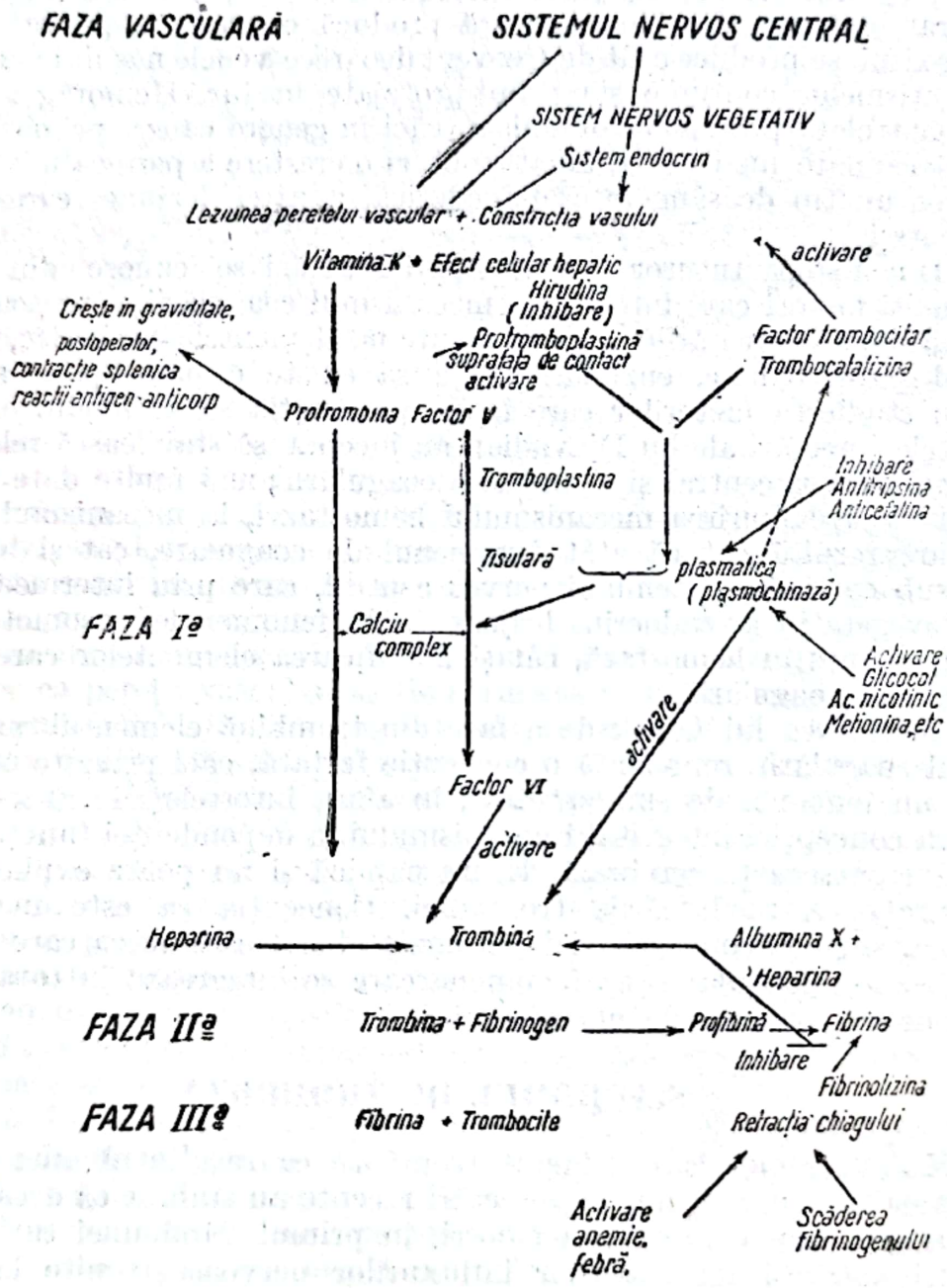


Fig. 9. Schema mecanismului hemostazei.

ducerea trombozei. Acțiunea acestei leziuni vasculare, care în fond este o rugozitate, ar fi o labilizare a trombocitelor, element obligatoriu în deslănțuirea mecanismului coagulării. S'a arătat însă că în sângele heparinat, în hipoprotrombinemii sau la hemofilici, trombocitele sunt mult mai stabile, chiar în prezența unor leziuni endoteliale; deaceea reiese clar că un singur factor nu este suficient pentru producerea trombozei, ci este o

interrelație între peretele vascular și ceilalți factori care intervin în coagulare. În legătură cu alterarea peretelui vascular s'au identificat două tipuri de tromboze, și anume: 1) *tromboflebite*, unde alterarea peretelui vascular printr'o inflamație puternică este pe primul plan, și în care se formează un chiag puternic, aderent, și 2) *flebotromboza*, în care intervine mai mult modificarea factorilor coagulării și mai puțin alterarea inflamatorie a pereților vasculari, cu formarea unui chiag cu o foarte mică bază de implantare, și care se mișcă, plutește în torentul circulator.

2. **Modificări în coagulabilitatea sângelui.** Pentru formarea chiagului sunt necesari în esență doi agenți: fibrinogenul și trombina, care la rândul ei provine din interrelația dintre complexul protrombinic (format din protrombină, factor V și ioni de calciu) și tromboplastina. Analizând acești factori, nu se poate spune cu precizie care este modificarea lor în timpul trombozei. Neputându-se colecta sânge în timpul trombozei pentru a se vedea care este coagularea sa in vitro, iar în tuburi siliconate coagularea fiind sub 20 de minute, nu se poate spune cu precizie care sunt modificările elementelor coagulării în timpul trombozei. O creștere a protrombinei peste normal nu pare a accentua tendința trombotică, deși s'a găsit aproape constant în sângele bolnavilor cu tromboze o cantitate de protrombină la limita superioară sau peste normal.

Tromboplastina are un rol cert în producerea coagulării. In plasmă ea există sub formă inactivă de tromboplastinogen, care este activat de o substanță provenită din desintegrarea trombocitelor. Deci, trombocitele singure nu sunt suficiente pentru producerea chiagului, căci este absolut necesară desintegrarea lor, care este în funcție de alterarea peretelui vascular, cât și de prezența trombinei. *Prezența trombinei determină, pe lângă producerea de fibrină, și deslănțuirea mecanismului autocatalitic al coagulării.*

Nici fibrinogenul singur nu poate determina tromboza; adăugarea sa experimentală în exces nu produce tromboză, ci doar un chiag mai dur.

Apărarea împotriva coagulării intravasculare se face prin mecanisme complexe anticoagulante.

Trombina constitue unul din factorii cei mai importanți ai trombozei; menținerea acestei substanțe la o cantitate determinată împiedică coagularea. Se presupune că această cantitate rămâne fiziologic constantă grație unei antitrombine naturale. O diminuare a cantității de antitrombină ar accentua tendința la tromboză, dar acest fapt nu a putut fi demonstrat experimental, și nu este real în trombozele clinice. Din studiul antitrombinei s'a văzut că ea acționează asupra trombinei numai după ce aceasta a transformat fibrinogenul în fibrină. Intr'adevăr, afinitatea fibrinogenului pentru trombină este cu mult mai mare decât a antitrombinei pentru trombină și, în virtutea legii enzimelor, mai întâi acționează trombina asupra fibrinogenului și numai după ce acesta s'a transformat complect poate acționa antitrombina, așa că din punctul de vedere al activității fiziologice a antitrombinei putem spune că are acțiune anticoagulantă destul de slabă și este greu de stabilit, întrucât neutralizarea trombinei prin antitrombină este un fenomen fiziologic normal sau numai accidental.

După descoperirea heparinei s'a atribuit acestei substanțe rolul principal în menținerea fluidității sângelui în vase. Heparina combinată cu o albumină serică este un anticoagulant puternic care inactivează trom-

bina, înainte ca aceasta să acţioneze asupra fibrinogenului. Acest lucru este important, căci un agent antitrombinic nu devine anticoagulant decât dacă afinitatea sa pentru trombină este mai mare decât a fibrinogenului. Totuşi, cantitatea mică de heparină care există fiziologic în sânge nu poate proteja eficace individul împotriva trombozei, iar în caz de tromboză nu s'a observat nicio mobilizare a heparinei care să împiedice formarea chiagului intravascular.

Deci nu se poate afirma că organismul mobilizează anticoagulanţi sau antitrombină pentru a se apăra de tromboză.

3. **Modificările elementelor sanguine** în tromboze sunt mai importante în ceeace priveşte trombocitele, care ar deveni mai aglutinabile. S'a întrebuinţat chiar o metodă de a aprecia tromboza după tendinţa de aglomerare a trombocitelor, metodă care nu a dat rezultate, nefiind fiziologică. Creşterea numărului de trombocite, care se observă adesea postoperator, ar explica tendinţa la tromboză care există în această stare. In afară de acţiunea de activare a tromboplastinogenului plasmatic, cea mai importantă funcţie a trombocitului manifestată în tromboză este retractilitatea chiagului, care are drept efect întărirea acestuia, creşterea sa prin apoziţie de noi straturi şi repermeabilizarea vasului.

Am arătat că elementele care iau parte la fenomenul de retracţie a chiagului sunt : numărul trombocitelor, volumul total al celulelor sanguine, viteza de formare şi cantitatea de trombină formată, concentrarea de fibrinogen.

Tabloul ilustrează aceste relaţii, rămânând doar să insistăm asupra anemiei ca factor favorizant al trombozei şi al retracţiei chiagului, date recente confirmând această acţiune; reamintim relaţiile strânse dintre cantitatea de trombină şi retracţie, pentru a insista din nou asupra raportului invers dintre cantitatea de fibrinogen şi retracţia chiagului. Acest lucru este explicabil, căci retracţia este în funcţie de cantitatea de trombocite care poate acţiona asupra fibrinei. Or, cu cât este mai mult fibrinogen, cu atât mai multe trombocite vor fi adsorbite şi cu atât mai puţine vor rămânea libere în reacţie cu fibrina. Prin retracţia chiagului se eliberează în vas o cantitate de ser în care există şi o cantitate de trombină. Dacă curentul sanguin este destul de rapid, trombina formată este antrenată repede în circulaţie şi făcută inofensivă prin diluţie. Dacă însă circulaţia este încetinită, trombina rămasă pe loc intră în reacţie cu protrombina şi calciul sângelui care se află în vecinătatea trombului, şi în acest mod chiagul se desvoltă. Această ipoteză nu a fost încă examinată in vivo. Retracţia chiagului explică dece un chiag poate pluti în lumenul vascular, căci chiagul retractat devine mai mic decât lumenul.

4. **Modificările de circulaţie** intervin în producerea trombozelor, în sensul că încetinirea curentului sanguin, staza importantă, produc o concentraţie locală de factori coagulanţi. Sunt o serie de cercetări experimentale făcute cu tuburi de cauciuc care au calibre diferite şi unde s'a putut produce coagularea la nivelul locului dilatat prin apoziţie de straturi. In clinică sunt cunoscute trombozele bătrânilor care stăteau nemişcaţi mult timp. Totuşi, acest element, încetinirea torentului circulator, nu este suficient pentru a produce singur coagularea şi tromboza; prin separarea unui segment venos între două ligaturi, sângele local a rămas fluid, deşi condiţiile de stază erau realizate la maxim. Apariţia trombozelor postoperatorii, ca şi faptul că locul de elecţie îl constitue venele iliace şi

ale gambelor, acolo deci unde se fac foarte puține mișcări în această fază, arată că din punct de vedere clinic nu se poate face abstracție de staza venoasă în mecanismul de producere al trombozei.

Formarea trombului

Alterarea peretelui vascular este suficientă pentru a elibera tromboplastina, citozimul, care deslănțuie reacția de coagulare, cu formare de trombină. Din acest moment începe reacția autocatalitică prin transformarea tromboplastinogenului plasmatic în tromboplastină activă cu ajutorul factorului trombocitar, ș.a.m.d. Trombina produsă are tendința de a se întinde ca o peliculă pe peretele vascular alterat, rugos iar trombocitele, intrând în contact cu această peliculă, se aglomerează, se alterează mai ușor, constituind punctul de plecare al trombului. Dacă leziunea endotelială este mică și viteza curentului sanguin este suficientă, chiagul rămâne limitat și nu prezintă niciun pericol. Prin retracția chiagului se expulzează o cantitate de trombină, care face să se desintegreze noi trombocite și să se producă din nou coagularea și deci coagulul crește prin noi depuneri. După trecerea unui timp oarecare, fibrinogenaza începe să lizeze fibrina, să canalizeze chiagul, făcând dintr'o venă complect trombozată o venă parțial permeabilă.

Dacă un segment important de venă se alterează, se inflamează, cu descuamare importantă a endoteliului, trombocitele aderă puternic la suprafața rugoasă și se formează un chiag de fibrină aderent pe toată întinderea endoteliului lezat, umplând complect lumenul vascular. Acest chiag nu se poate retracta bine, și nici nu este emboligen, nu se propagă, nu se rupe. Uneori afecțiunea are un caracter migrator: tromboflebita migrans.

Asupra acestui chiag format nu are acțiune nici heparina, nici dicumarolul, ele au doar acțiune de prevenire a extensiei chiagului, pe când fibrinogenaza are acțiune de desintegrare asupra chiagului de fibrină odată format.

Dacă leziunea vasculară este minimă se produce o flebotromboză, pe când în caz de distrugere endotelială mare se produce o tromboflebită. Este o analogie impresionantă între tromboza venoasă și pneumonie. In ambele cazuri consolidarea proceselor este produsă de chiagul de fibrină, rezoluția este produsă de fibrinogenază, și apoi rămâne o minimă leziune endotelială. Dacă nu se face rezoluția, se produce o infiltrație a chiagului cu țesut conjunctiv și urmează organizarea procesului, care la plămân dă fibroză, iar pe vene dă obstruarea lor.

Dăm un tablou al caracterelor principale de diagnostic diferențial între tromboflebite și flebotromboză, deși în clinică este destul de greu de a putea identifica o manifestare morbidă pură.

Caractere	*Tromboflebită*	*Flebotromboză*
Rațiunea de existență	Cu cauză precisă	Accidental
Cauza primară	Alterări ale peretelui vascular prin inflamație	Alterări ale peretelui vascular prin cauze neînsemnate: anoxie, turburări ale reglării nervoase, presiune externă, spasm
Localizare	In orice regiune	Aproape total la extremitățile inferioare
Locul de origină	Orice venă, indiferent de dimensiune și localizare	De obicei în venele plantare sau alte vene mici ale extremităților inferioare

Factori favorizanți		
Staza venoasă	mică	marcată
Anemie	fără efect mare	importantă
Trombocitoză	nesemnificativă	însemnată
Caractere	*Tromboflebită*	*Flebotromboza*
Modul probabil de propagare a trombului	Extensia inflamației la peretele vascular	Retracția chiagului
Felul trombului	Puternic atașat de peretele vascular	Liber, plutind în torentul circulator, cu puține aderențe
Semne fizice locale	Durere, tumefacție, edem moale, febră	Minime sau chiar absente
Sechele	Ocluzia lumenului vascular. Embolii rare, afară de cazul când trombul supurează	Embolii pulmonare frecvente

*

In lumina concepției fiziopatologice expuse s'a modificat și tratamentul, punându-se astăzi accentul pe tratamentul profilactic al trombozelor. Prevenirea lor prin împiedicarea factorilor favorizanți, a anoxiei și deci a stazei, prevenirea răcirii extremităților, a poziției forțate a membrelor cu favorizarea crampelor, interzicerea fumatului sunt din punct de vedere terapeutic mai importante decât tratamentul curativ cu anticoagulante. Postoperator trebue imediat începute mobilizarea și exercițiile, mai ales pentru operațiile pe micul bazin ; evitarea staționii în poziția Fowler, care creează stază și compresiune vasculară, evitarea bandajelor abdominale largi sunt condiții importante, a căror aplicare a dus la micșorarea importantă a numărului trombozelor postoperatorii.

Impiedicarea alterării endoteliului vascular, mai ales la membrele inferioare, prin tratarea tuturor bolilor metabolice care interesează endovena este un important element preventiv al trombozelor.

Un important element profilactic este menținerea funcției optime a inimii, prin administrarea la timp a digitalei, chinidinei. Importanța insuficienței cardiace sau chiar a deficienței miocardiace este mare, căci staza pe care o produce este un element important de favorizare a trombozei.

Corectarea anemiei înainte de operație, cât și a celei produse prin hemoragie intraoperatorie este importantă. Transfuzia de sânge, preoperator și intraoperator, își capătă astfel o indicație care depășește obiectivul apropiat al corectării anoxiei, ea fiind un mijloc important de profilaxie a trombozei. Deasemenea, trombocitoza accentuată care se observă în anemii favorizează producerea trombozelor în această situație, căci favorizează coagularea.

Intrebuințarea anticoagulanților, atât preoperator, cât și intraoperator, în intervențiile pe vase, sau în operațiile ginecologice, a căpătat o extindere foarte mare, aceștia fiind astfel considerați ca adjuvanți de nelipsit în anumite operații. Utilizarea în cunoștință de cauză a anticoagulanților în tromboze a devenit obligatorie pentru terapeuți.

Medicamentele întrebuințate trebue să îndeplinească anumite condiții :

1. să prevină sau să vindece eficace tromboza ;
2. să nu aibă efecte secundare dăunătoare ;
3. efectele hemoragice care s'ar produce să poată fi rapid neutralizate ;
4. aplicarea și efectul să poată fi ușor controlate printr'o metodă de laborator la îndemâna medicului nespecialist.

Scanned with OKEN Scanner

Medicamentele mai întrebuințate sunt :

Heparina. Am văzut modul de acțiune al acesteia. Ea este o antiprotrombină, antitrombină, și are acțiune asupra fibrinogenului. Acțiunea in vitro este de maximum 10—14 zile, pe când in vivo nu are acțiune mai mult de 3—4 ore. Timpul de coagulare, timpul de protrombină cresc în timpul tratamentului cu heparină. Valorile optime în cursul unui tratament sunt cele care asigură o hipocoagulabilitate fără a trece la hemoragii. Se admite că tratamentul trebue făcut cu mare prudență sau oprit dacă timpul de coagulare este de 30 de minute, timpul de protrombină este sub 20%, iar timpul de coagulare a plasmei heparinate este dublu față de normal. Tratamentul în continuare trebue tatonat cu multă prudență. Probele de coagulare amintite trebue făcute înainte de fiecare doză de heparină care se administrează, iar doza de heparină adecvată cifrelor obținute.

In laborator se întrebuințează heparina pentru păstrarea sângelui necoagulat pentru efectuarea diverselor experiențe, cât și pentru experiențele de fiziologie ; cantitatea necesară este de 0,5 — 1 mg/kilocorp.

Tratamentul profilactic preoperator, cât și tratamentul de atac al trombozelor se face mai ales cu heparină, deoarece dicumarolul are o perioadă de latență de circa 48 de ore până la apariția efectelor, și deci aceasta trebue neapărat să fie întrebuințată pentru a avea efect cât mai precoce.

Modul de administrare a heparinei este numai intravenos, în cantitate de 50—75 mg la 3 ore ; eventual se pot face perfuzii cu picătura de 100 — 200 mg heparină la 1 litru de soluție salină fiziologică, cu ritm de administrare de 1 — 2 cm^3 pe minut. In tromboflebite și embolii constituite se întrebuințează heparina pentru a împiedica extinderea trombului la început sau spre a evita emboliile. Doza inițială este de 150 mg heparină, continuându-se cu 100 mg tot la 3 ore, timp de 3—5 zile. Am arătat însă că nu se pot stabili doze tip, fiecare organism având o particularitate de reacție care face necesar controlul de laborator permanent.

In chirurgia vasculară, mai ales în embolectomii, întrebuințarea heparinei pre- și peroperator a constituit o piatră de hotar, căci azi, fără pericolul favorizării trombilor secundari intravasculari, se poate opera cu rezultate concludente.

Doza preoperatorie este de 40 — 50 mg heparină, apoi se dau în perfuzie 20 — 30 mg pe oră intravenos.

In endocardite subacute se administrează câte 100 mg heparină în perfuzie lentă pentru a împiedica depunerea de straturi noi de fibrină peste vegetațiile valvulare. In infarctul de miocard, ca și în alte tromboze, se dă heparina doar la începutul tratamentului, timp de 2 zile, tratamentul de bază continuându-se apoi cu dicumarol.

In lichidul întrebuințat pentru dializa peritoneală și uneori în perfuzii prelungite se întrebuințează heparina pentru a împiedica coagularea intravasculară sau crearea de aderențe peritoneale.

Neajunsurile tratamentului cu heparină sunt doar scumpetea sa și administrarea numai pe cale intravenoasă.

Dicumarolul este un produs extras din fânul de trifoi alterat, format de acesta sub influența unei ciuperci parazite. Din punct de vedere chimic este 3 — 3′ metilen — bis 4 — hidroxicumarin ; dedublarea acestui corp dă naștere la două molecule analoage cu vitamina K, deci dă naștere la o substanță cu acțiune coagulantă.

Scanned with OKEN Scanner

Modul de acțiune al dicumarolului nu este precizat. Intervine probabil în sinteza protrombinei, împiedicând la nivelul ficatului acțiunea catalizatorului protrombinei, vitaminei K; micșorează protrombina liberă. Așa se poate explica acțiunea terapeutică a dicumarolului în tromboză, unde reducerea protrombinei va micșora cantitatea de trombină care se formează; am văzut ce rol important are trombina în producerea și extinderea trombozei. Tot astfel se explică și faptul că acțiunea începe la 24—48 de ore dela introducerea în organism, timp considerat necesar pentru a epura toată cantitatea de protrombină din sânge. Se înțelege deci că dicumarolul nu poate fi aplicat acolo unde este necesar un tratament urgent; el este însă indicat în tratamentele de întreținere, căci are o acțiune prelungită, care in vitro ține până la 14 zile. Totuși, există preparate recente de dicumarol care au acțiune mult mai rapidă, în primele 12 ore, și durata de acțiune este mult scurtată. Această acțiune prelungită, pe lângă avantajele pe care le are în menținerea hipocoagulabilității, are și desavantaje, în sensul că în cazul unei supradozări cu fenomene hemoragice acestea sunt influențate mult mai greu cu tratamentele obișnuite, tocmai din cauza persistenței efectului anticoagulant al dicumarolului în sânge.

Dicumarolul se întrebuințează în doze mici repetate zilnic; se începe cu 300 mg în prima zi, apoi cu câte 200 mg în continuare. La acest dozaj protrombina scade la maxim în a treia zi; apoi trebue făcut permanent controlul protrombinemiei, proba într'un timp fiind suficientă, coroborată cu determinarea timpului de coagulare în plasma heparinată, pentru a rămânea la valorile optime 20′ coagulare și 20% indice de protrombină. Accidentele hemoragice nu pot fi prevăzute, fiecare organism având un răspuns particular la medicație, dar bolnavii denutriți, cașectici, fac mai ușor hemoragii. Indicațiile sunt aceleași ca ale heparinei, dar dicumarina este medicamentul de întreținere al efectelor anticoagulante.

Esterul étilic al acidului 4,1 — dioxicumarinilacetic are acțiune mai rapidă și eliminare mai rapidă.

Fonilhidandionul e mai puțin întrebuințat.

Efectele tratamentului cu dicumarol în flebite, tromboze și infarct miocardic sunt mult superioare celorlalte terapeutici vechi întrebuințate; pe lângă faptul că se scurtează mult perioada de imobilizare, complicațiile sunt mult mai rare, dela întrebuințarea anticoagulantelor embolia devenind excepțională.

Hirudina. Se mai întrebuințează uneori în tratamentul flebitelor superficiale, fără a avea însă o indicație specială.

CONCLUZII

Din analiza elementelor care intră în mecanismul hemostazei și coagulării, din studiul fiziopatologiei bolilor coagulării, rezultă o serie de fapte care merită a fi subliniate.

Cunoașterea din ce în ce mai bună a elementelor coagulării a permis progrese mari în diagnosticul și tratamentul diverselor boli. Astfel, cunoașterea tromboplastinei plasmatice (globulinei antihemofilice) a creat baze serioase pentru lămurirea fiziopatologiei hemofiliei; tot astfel, cunoașterea factorului V a permis identificarea a noi forme de boli ale coagulării.

Funcțiile trombocitului au fost lămurit în complexitatea lor și au permis descrierea acțiunii vasoconstrictoare a unui element provenit din

Scanned with OKEN Scanner

desintegrarea lor, stabilindu-se astfel interrelații între peretele vasului și conținutul lui.

Progresele făcute în studiul protrombinei au permis facerea unui mare pas înainte în studiul coagulării. S'a trecut la metode precise de determinare a coagulării, s'au analizat cu de-a-mănuntul elementele componente ale coagulării, stabilindu-se intervenția în acest timp a unui complex protrombinic format din protrombină, ioni de calciu și factor V.

Descoperirea factorului V și cunoașterea modului său de intervenție în coagulare au permis diagnosticarea și tratarea eficace a parahemofiliei, cu transfuzii de plasmă sau sânge, tratamentul vechi cu vitamină K nefiind logic din punct de vedere fiziopatologic.

Cunoașterea acțiunii trombinei a dus la amplificarea importanței acestui element în mecanismul coagulării, și chiar dacă se consideră exagerată părerea că trombina este elementul central față de care celelalte sunt accesorii, totuși am căpătat în trombină un important agent terapeutic coagulant și reparator.

Analiza critică făcută anticoagulanților naturali a arătat că, fiziologic, acțiunea lor (heparina, albumina X, anticefalina, fibrina) este neglijabilă, dar în anumite stări patologice sau prin introducerea de microchiaguri, așa cum se întâmplă în cursul transfuziei de sânge conservat, aceste anticoagulante au un important rol de protecție.

Studiile din ce în ce mai migăloase au pus în evidență încă alți factori ai coagulării, profactori, factori adjuvanți, etc., dintre care mulți nu sunt încă perfect lămuriți ; unii se găsesc numai la animale, denotând că în organism se găsește un lux de factori care se pot înlocui și suplini. Nu am insistat asupra lor pentru a nu încărca expunerea și a nu pierde un fir conducător care să lămurească pe cât posibil problemele. Lucrul cel mai important este posibilitatea de a considera organismul ca un tot unitar, în interdependență cu mediul ambiant, conform concepției pavloviste, și integrarea hemostazei în cadrul fenomenelor care se petrec sub controlul sistemului nervos central. Importanța factorului vascular în mecanismul hemostazei și dependența sa de sistemul nervos au fost expuse în lumina cercetărilor autorilor sovietici. Numeroase experiențe care au arătat modificarea coagulării în funcție de starea psihică, scăderea timpului de coagulare în timpul furiei la animale și al emoției și grijii la om, sunt probe evidente asupra influenței sistemului nervos central și asupra acestui fenomen biologic care se încadrează perfect în concepția unității organismului, sub controlul sistemului nervos central.

Chiar și elementele chimice care intervin în coagulare sunt influențate cantitativ, cresc sau scad în funcție de excitațiile nervoase, în funcție de reglarea nervoasă.

Astăzi avem la îndemână numeroase mijloace de laborator capabile să poată individualiza care din factorii coagulării sau hemostazei este în suferință și cât aparține fiecăruia în determinarea bolii. Numeroasele tehnici indicate la fiecare capitol ne stau la îndemână pentru a putea studia cu temei diferitele aspecte morbide prezentate.

Mecanismul de producere al trombozei a fost amănunțit, arătându-se că separația dintre tromboflebită și flebotromboză este doar schematică, fără a întâlni în clinică decât arareori aspecte pure. Acțiunea anticoagulanților de sinteză a fost arătată, insistându-se asupra controlului obligatoriu de laborator care trebue să însoțească acest tratament.

Scanned with OKEN Scanner

La fiecare capitol sunt încă probleme nelămurite, sunt încă domenii de cercetări deschise şi posibilităţi de lucru pentru strângerea a şi mai multe date în sprijinul concepţiei pavloviste.

Pe măsură ce aceste date se vor strânge, ele vor fi publicate în continuare, acest articol fiind o punere la punct a problemei iniţiale, peste care se vor adăuga noi date, pentru cunoaşterea cât mai aprofundată a fenomenului de coagulare.

Bibliografie

BAGDASAROV A. A. şi RODINO-GHEFEN. — Plachetele sanguine în cancer şi boala ulceroasă. *Clinicescaia Mediţina*, 4, 1950.

BAZAROV S. T. — O metodă pentru determinarea timpului de coagulare a sângelui. *Clinicescaia mediţina*, 10, 1950.

BOROVSCAIA M. I. — Metoda determinării protrombinei în sânge folosind tromboplastină din vaccin antirabic în loc de tromboplastină propusă la metoda Quick. *Clinicescaia mediţina*, 9, 1948.I

BECKER-HEILMAYER — Tratat de Fiziopatologie, 1942.

BRIUHONENCO-ANCOVSCHI. — Citat în articolul lui Cuşelevschi.

CUŞELEVSCHI I. B. — Anticoagulantul sovietic dicumarina şi perspectivele folosirii lui în tromboza arterei coronare şi infarctul miocardic. *Clinicescaia mediţina*, 10—1950.

DJAVADIAN N. S. — Problema efectului hemostatic al excitaţiei dureroase. *Arhiv patologhii*, 1, 1950.

DRUGAN A. — Fiziopatologia coagulării. *Medicina Română*, 1947.

FEDOROVA A. I. — In privinţa vitaminei K şi protrombinei la hepatitele toxice cu ascită. *Clinicescaia mediţina*, 4, 1948.

HAMADULINA I. A. — Intrebuinţarea vicasolului în scop profilactic în hipoprotrombinemii la nou născut. *Obstetrica i ghinecologhia*, 1, 1950.

GOLOVANOVA M. P. — Fibrinogeneza. *Biohimia*, T. 15, nr. 3, 1950.

FOMINA GLANŢ. — Proba dinamică cu protrombină în afecţiunile puerperale septice. *Obstetrica i ghinecologhia*, 1, 1950.

ILIN O. S. — Factorul fibrinogen şi fibrinolitic (fibrinogenaza) în sângele oamenilor care au murit subit. *Biohimia*, nr. 4, 1949.

LUPU N. GH. şi PETRESCU M. — Hematologia clinică, 1935.

LIVŞIŢ I. P. — Influenţa vitaminei K asupra conţinutului protrombinei în sângele mamei, placentă şi nou născut. *Obstetrica i ghinecologhia*, 1, 1950.

MARCU C. — Medicamentele în terapeutică. Editura de Stat, Bucureşti, 1949.

MILOSLAVSCAIA A. M. — Hipoprotrombinemia şi vitamina K în clinica bolilor interne. *Clinicescaia mediţina*, 8, 1949.

MIHALY H. A. — Progrese în problema fibrinogenului. Magyar Delovosi, 1948.

NICOLAEVA N. F. — Contribuţii privitoare la trombocite ca una din sursele fermenţilor sanguini. *Bull. Exp. Biol. i Med.* pag. 24—26, 1, 1946.

PERELŞTEIN V. L. — Protrombinemia în unele boli infecţioase la copii. *Obstetrica i ghinecologhia*, 1, 1950.

QUICK A. J. — The Blodd Coagulation, 1951.

RIEBEN K. — Determination quantitative de la protrombine du plasme par une nouvelle metode en deux étapes. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, nr. 1—3, 1947, pag. 111.

RUSSU G. — Protrombina în pneumopatiile acute. *Revista Medico-Chirurgicală*, Iaşi, 1948.

SCHMIDT H. — Die Koagulation etc. Ed. Thieme, 1951.

ŞTEFANINI M. — New one-stage procedures for the quantitative determination of prothrombin and labile factor. *Am. Journ. Clin. Path.*, 20 Martie 1950.

TREVIHOVSCAIA A. L. — Protrombina în boala hipertensivă şi alte boli cu schimbări circulatorii şi în caz de pneumonie crupoasă. *Clinicesacaia mediţina*, 9, 1948.

ZIOZINA I. A. — Modificarea trombocitozei în perioada de sarcină. *Obstetrica i ghinecologhia*, 1, 1950.

Scanned with OKEN Scanner

SINDROMELE HEMORAGICE*

dr. MIRCEA PETRESCU şi dr. CORNELIA OLARU

Introducere 329
Sindrome hemoragice prin modificări trombocitare 330
Sindrome hemoragice prin fragilitate capilară 357
Sindrome hemoragice prin turburarea coagulării 373
Sindrome hemoragice de origină mixtă 388

INTRODUCERE

Sindromele hemoragice constitue una din problemele cele mai complexe şi mai dificile ale hematologiei şi totodată una dintre cele mai importante din punct de vedere social.

Rezolvarea problemei a fost grea, în special din cauza interpretării localiste, care reducea la teoria patologiei celulare problema atât de complexă a etio-patogeniei sindromelor hemoragice.

Dacă însă sindromele hemoragice, ca şi celelalte capitole de patologie, sunt privite şi interpretate prin intermediul concepţiei pavloviste, înţelegerea lor devine mai uşoară şi mai bogată în consecinţe teoretice şi practice.

Această concepţie pune la îndemâna patologiei hematologice, şi a sindromelor hemoragice în special, date şi metode noi de cercetare, necesare acestui capitol mai puţin studiat.

S'a spus, şi oarecum pe bună dreptate, că unul din capitolele de patologie lipsite până în prezent de influenţa concepţiilor pavloviste a fost tocmai hematologia (Miasnicov). Se poate adăuga la acest adevăr că unul din capitolele de hematologie care a fost cel mai mult lipsit de această influenţă a fost tocmai cel al sindromelor hemoragice.

Aceasta, pentrucă hematologia a fost condusă de concepţia patologiei celulare, care a considerat şi consideră încă elementele sângelui, ca şi ţesuturile hematopoietice, ca formaţiuni independente, reacţionând autonom şi neavând nicio legătură cu sistemul nervos, scoarţa cerebrală şi sistemul vegetativ, nici cu sistemul hormonal, şi nici cu mediul extern.

Invăţătura pavlovistă aruncă o lumină nouă asupra problemei constituţiei, considerată ca rezultat al corelaţiilor dintre individ şi mediu.

Graţie cercetărilor lui Pavlov asupra reflexelor condiţionate ştim acum că în etiologia fenomenelor patologice hematologice, alături de factorii patogeni obişnuiţi, fizici, toxici, infecţioşi, joacă rol şi excitanţii consideraţi anterior ca indiferenţi pentru organism, precum şi factorii psihogeni.

Dacă şocurile psiho-emoţionale repetate sau prelungite pot să ducă la apariţia unor turburări cardio-vasculare (hipertensiune, angor), endocriniene (Basedow, diabet), alergice (urticarie, migrene, astm), etc., tot atât de bine se poate demonstra că acelaş tip de factori patogeni pot să dea naştere la reflexe cortico-viscerale cu răsunet asupra organelor hematopoietice sau a sângelui periferic.

Este suficient să amintim că echilibrul cantitativ şi calitativ trombocitar este sub dependenţa directă a scoarţei cerebrale şi a reflexelor cortico-viscerale, ca şi morfo-fiziologia şi patologia vaselor în general şi a capilarelor în special.

---

*) Lucrare făcută la clinica medicală a I. P. S., Bucureşti, 1952.

Scanned with OKEN Scanner

Rolul sistemului nervos în apariția sindromelor hemoragice, rolul mediului extern și intern, ca și reacția organismului ca un întreg, sunt fapte de necontestat, care ne fac să înțelegem mai bine acest important capitol de hematologie.

Sindromele hemoragice prezintă o mare importanță din punct de vedere social, dată fiind frecvența acestor turburări și, de multe ori, invaliditatea și sechelele pe care le lasă. Aceste turburări se întâlnesc de cele mai multe ori la adulți în plină activitate profesională.

Din complexitatea sindromelor hemoragice și multitudinea de mecanisme patogenice rezultă și clasificările atât de variate după diferiți autori.

Necunoașterea acestor mecanisme patogenice fac ca de cele mai multe ori și tratamentele să nu fie patogenice, ci pur simptomatice, reducându-se la vechile terapeutici clasice, și în primul rând la transfuzii.

O bună clasificare a sindromelor hemoragice nu poate fi decât patogenică. Ea se reduce, în linii mari, la existența a patru mari categorii de sindrome hemoragice, care pot fi uneori izolate, alteori intricate. Fiecare din aceste patru mari categorii de sindrome hemoragice poate să aibă mecanisme patogenice și factori etiologici complecși. La fiecare vom arăta în detaliu fiziopatologia, pentru ca și terapeutica ce decurge să fie patogenică.

Cele patru mari categorii de sindrome hemoragice sunt:

1. sindrome hemoragice prin modificări trombocitare cantitative sau calitative, ducând la turburări de hemostază și sinereză;
2. sindrome hemoragice prin fragilitate capilară;
3. sindrome hemoragice prin turburări de coagulare, datorite alterării unice sau multiple a procesului de coagulare;
4. sindrome hemoragice de origină mixtă (1 + 2, 2 + 3, 1 + 3).

SINDROME HEMORAGICE PRIN MODIFICĂRI TROMBOCITARE

Sindromele hemoragice care au la bază turburarea funcției trombocitare sunt probabil cele mai frecvente. Modificarea se poate produce atât în măduvă (alterarea trombocitopoiezei sau trombocitodiabezei), cât și în sângele periferic.

Se știe că trombocitele posedă funcții esențiale, atât în hemostază, cât și în sinereză. Ele posedă funcții corolare și concomitente în troficitatea capilarelor și în coagulare. Parte din aceste calități funcționale au fost arătate de cercetările recente și în special de studiile făcute la ultramicroscop și la microscopul electronic.

Morfologie trombocitară. Examenul ultramicroscopic al preparatelor proaspete a arătat că trombocitele prezintă trei aspecte de morfologie funcțională: trombocitele din sângele circulant sunt rotunde sau ovoide, cu granulații egal repartizate și fără mișcări corpusculare; al doilea aspect este caracterizat prin prezența de prelungiri pseudopodice, care ajung până la 15 microni, prezintă mișcări browniene vii și sunt denumite forme de iritație; al treilea aspect apare când prelungirile se retrag și granulațiile se apropie de centru, acestea fiind așa zise forme de repaus.

La microscopul electronic pot fi studiate unele detalii de structură, mai ales ale hialomerului.

Fiziologie trombocitară. Trombocitele joacă un rol esențial în hemostază, în primul rând prin obstruarea stigmatelor intercelulare și a sto-

matelor intracelulare, prin depunerea lor sinciţială la suprafaţa endoteliului capilar şi, în al doilea rând, prin organizarea chiagului alb trombocitar, datorită funcţiilor lor de aglutinare şi de adezivitate. Se ştie că, imediat ce endoteliul capilar este alterat, trombocitele, datorită adezivităţii lor, se aglomerează, constituind trombul alb, care formează dopul hemostatic. Această adezivitate pare a fi datorită unui strat de profibrină, precursoare a fibrinei, care este adsorbită la suprafaţa lor.

Realizarea hemostazei prezintă de fapt patru faze : în prima fază zisă vasculară, se produce în mod reflex, din cauza traumatismului, vaso- sau capilaroconstricţie, capabilă uneori de a produce ea însăşi hemostaza ; în faza a doua, zisă trombocitară, din cauza leziunii endoteliului vascular, trombocitele se aglomerează pe buzele plăgii şi formează trombul alb ; în faza a treia, denumită plasmatică, se formează trombul roşu, fibrinos şi hematic, după care urmează faza a patra, trombocitară, de retracţie a chiagului — sinereza care apropie buzele plăgii şi o obturează.

Sinereza sau retracţia chiagului este datorită numai funcţiei trombocitare. Ea este condiţionată de prezenţa unui număr suficient de trombocite normale. Gradul şi viteza de sinereză sau retracţie sunt în funcţie de cantitatea de retractozim, enzimă elaborată de trombocitele intacte.

S'a arătat recent modalitatea de acţiune a trombocitelor în procesul de retracţie al chiagului, făcându-se fotografii în serie. Astfel s'a demonstrat că, dacă plasma nu conţine trombocite, nu se produce retracţia sau sinereza. Când la plasma care nu conţine trombocite se adaugă o suspensie de trombocite în soluţie izotonică de ClNa se produce o retracţie pronunţată. Deasemenea s'a arătat că adăugarea de extracte trombocitare nu produce retracţia, aceasta apărând numai când se adaugă trombocite intacte. In sfârşit, s'a arătat că din coagulul retractat poate fi extras un retractozim.

In ultima vreme s'a putut vedea, la examenul ultramicroscopic, cum trombocitele cu prelungirile lor dendritice aderă la filamentele de fibrină. Ele orientează cu aceste prelungiri filamentele, fac chiagul elastic şi determină retracţia lui datorită pseudopodelor. Gradul şi viteza de retracţie sunt în funcţie de numărul de trombocite intacte.

Cercetări noi, făcute tot cu ajutorul ultramicroscopiei, au arătat că, imediat ce prelungirile trombocitelor stabilesc contact cu reţeaua de fibrină, ele îşi încetinesc mişcarea browniană şi dirijează organizarea reţelei.

Deci, sinereza este în legătură directă cu funcţia trombocitelor, care secretă o enzimă specifică, denumită retractozim. Această enzimă este elaborată numai de trombocitele integre. Dimpotrivă, tromboplastina este eliberată în momentul când trombocitele sunt distruse.

Trombocitele joacă un rol şi în menţinerea integrităţii organice şi funcţionale a pereţilor capilarelor. Datorită aglutinării lor la suprafaţa peretelui capilarelor, ele acoperă soluţiile de continuitate, stigmatele intercelulare şi stomatele intracelulare, fie cu ajutorul prelungirilor pseudopodice, fie formând suprafeţe sinciţiale. In trombopenii stomatele rămân neastupate, permeabilizabile, permiţând astfel extravazarea sângelui. Trombocitele au şi o acţiune capilarotrofică, fragilitatea capilarelor apărând atât în trombopenii, cât şi în insuficienţa funcţională a trombocitelor. In acest caz nu este deficientă funcţia de elaborare de retractozim, dovadă faptul că retractilitatea chiagului nu este alterată, nici formarea de tromboplastină, coagularea nefiind modificată. De cele mai multe ori, numai

sângerarea este prelungită, căci este turburată numai funcția de aglomerare sau de adezivitate a trombocitelor.

Trombocitele joacă un rol important și în coagulare, datorită elaborării de tromboplastină, cum vom vedea mai departe.

Turburarea cantitativă și calitativă a trombocitelor apare așa dar în toate mecanismele patogenice ale sindromelor hemoragice: prin turburări de sângerare, prin alterarea permeabilității capilarelor și prin turburarea mecanismului coagulării. Rolul lor este esențial în prima categorie de sindrome, și este corolar în a doua și a treia categorie.

Sindromele hemoragice de origină trombocitară sunt caracterizate prin turburări de sângerare sau de hemostază și prin turburări de sinereză sau de retractilitate a chiagului.

Aceste turburări nu sunt în legătură numai cu scăderea cantitativă a numărului de trombocite pe mm^3 din sângele circulant, cum se admite în genere, ci deseori cu alterarea calitativă sau funcțională a trombocitelor.

FIZIOPATOLOGIA SINDROMELOR HEMORAGICE DE ORIGINĂ TROMBOCITARĂ

Scăderea numărului de trombocite, trombopenia, se produce prin două mecanisme:

— trombopenii de origină medulară, prin turburarea trombocitopoiezei, și

— trombopenii de origină splenică, prin distrugerea exagerată de trombocite la nivelul splinei, sau prin hipertrombocitoliză.

Prima categorie de sindrome hemoragice de origină trombocitară ține de turburarea trombocitopoiezei medulare, adică a regenerării medulare a trombocitelor.

Turburarea poate să atingă una din cele două funcții trombocitare ale măduvei oaselor: cea de trombocitopoieză propriu zisă, sau de maturare trombocitară, și cea de trombocitodiabeză. Etio-patogenia lor poate fi complexă și diferită, dar rezultatul practic este același, trombopenia periferică determinând sindromul hemoragic.

Fiziopatologia acestor modificări poate să fie foarte diferită. Ea poate fi: 1) consecința unor turburări nervoase, corticale în primul rând și vegetative în al doilea rând, 2) a unor turburări endocriniene, 3) a unor turburări nutritive, 4) a unor metaplazii medulare, 5) a unor turburări constituționale sau, în sfârșit 6) a unei mieloze.

Se cunoaște rolul important pe care-l joacă sistemul nervos în reglarea structurii morfologice a sângelui.

Acest rol a fost arătat prima dată de S. A. Botchin, care a susținut că în special tabloul tipic de cloroză poate să apară sub influența unor emoții puternice.

Rolul scoarței cerebrale a fost susținut în special în fiziopatologia eritro-leucocitară și în ultimul timp s'au adus dovezi numeroase pentru existența interoceptorilor în organele hematopoietice, în special de către Bâcov și colaboratorii săi.

Recent, G. S. Belenchi a arătat experimental crearea de reflexe condiționate care modifică compoziția morfologică a sângelui, reflexe

legate de ora de alimentare sau de excitații exteroceptive (cutanate, sonore, optice) sau interoceptive (vezică urinară dilatată).

Aceste modificări morfologice ale sângelui, provocate prin reflexe condiționate, dovedesc că ele se găsesc sub dependența scoarței cerebrale. Faptul este confirmat și în raport cu tipul de sistem nervos al câinelui, modificările indicate fiind uneori pronunțate, alteori ușoare și alteori absente.

Dacă rolul scoarței cerebrale în fiziopatologia leucocitară și eritrocitară este perfect demonstrat, în ceeace privește echilibrul trombocitar, dovezile sunt mai puțin numeroase. Se poate susține totuși că și în această privință scoarța are un rol covârșitor.

Tot Belenchi a arătat cu ajutorul altor reflexe condiționate (cu excitant constituit de contracție musculară sau de emoții) că se produc, pe lângă modificări leucocitare, și modificări trombocitare importante, cu oscilații dela + 9 la + 81.

In afară de rolul pe care-l joacă scoarța cerebrală în fiziopatologia trombocitară, rol demonstrat în special cu ajutorul reflexelor condiționate, o influență de importanță primordială are și sistemul nervos vegetativ.

Se știe că Botchin, în 1875, a vorbit și a scris „despre posibilitatea existenței în creier a unui centru care influențează compoziția sângelui". Tarhanov, citat de Botchin, a demonstrat acest lucru pe bulb. Hoff în 1928 a confirmat această presupunere, obținând leucocitoză ridicată prin insuflare de aer în ventriculii cerebrali. Astahov, în 1935, a obținut la 22 din 26 de bolnavi leucocitoză ridicată după encefalografie, iar Rosenow a obținut o leucocitoză ridicată prin înțeparea nucleilor din hipotalamus.

Se admite acum că leucoregularea este sub dependența unui nucleu din diencefal, descris de Sakurai.

Se știe, pe de altă parte, pe baza a numeroase date clinice și experimentale, că și eritroregularea este sub dependența unui centru diencefalic. Se poate admite deci că și trombocitopoieza și trombocitoregularea sunt sub dependența unui centru vegetativ, situat în aceeași regiune.

In sfârșit, se știe că starea de simpaticotonie, excitarea sistemului simpatic, ca și administrarea de substanțe simpaticomimetice, duce la creșterea numărului de trombocite. In mod constant, în cursul cercetărilor noastre, efedrina, dar mai ales adrenalina, provoca creșteri constante și importante ale numărului de trombocite. Vagotonia, excitarea vagului, ca și substanțele vagomimetice, determină scăderea numărului de trombocite (Czobalski).

Cercetări experimentale făcute în ultimii 10 ani au arătat rolul important pe care-l joacă hipofiza în hematopoieză. Intr'adevăr, la animale, hipofizectomia duce la o scădere a eritroblaștilor și reticulocitelor, cu tendința la atrofia medulară, pe când administrarea de extracte antehipofizare duce la hiperplazie medulară cu reticulocitoză și eritroblastoză. Hormonii gonadotropi, somatotropi și tireotropi sunt lipsiți de acțiune. Nu s'a demonstrat încă experimental dacă același hormon are și acțiune leuco-granulocitopoietică și trombopoietică, dar observațiile clinice de leziuni hipofizare arată că poliglobulia de origină hipofizo-diencefalică este de cele mai multe ori asociată cu leucocitoză, granulocitoză și trombocitoză.

Există deci un hormon antehipofizar, secretat probabil de celulele bazofile, denumit de noi cu prilejul unor cercetări anterioare hor-

Scanned with OKEN Scanner

monul mielotrop antehipofizar, care este o stimulină, similară cu celelalte stimuline antehipofizare.

In cercetările noastre făcute la bolnavi cu eritremie obțineam, după radioterapie hipofizară în doze inhibitorii, o scădere constantă a numărului de eritrocite, leucocite și granulocite neutrofile.

Dacă hormonul mielotrop hipofizar este excitator al trombocitopoiezei, dimpotrivă, splina secretă un hormon inhibitor.

S'a demonstrat, de pildă, că în culturile de măduvă hematogenă extractele de splină inhibă megacariocitele și trombocitopoieza. Pe de altă parte, cercetări experimentale au arătat că injecțiile cu extracte totale de splină produc eritro-leuco-trombocitopenie periferică, hipoplazie a seriei eritroblastice și granuloblastice, și leziuni degenerative ale megacariocitelor. Aceste rezultate au dus la concluzia existenței în splină a unui factor trombopenizant, căruia i s'a dat numele de trombocitopen. Extractele acetonice din splina bolnavilor cu splenomegalie și trombopenie au această acțiune la maxim.

Se admite că trombocitopenul este elaborat de splină și inactivat de ficat. El este eliminat prin urină, de unde poate fi recuperat; este de origină lipidică și seamănă cu alți compuși steroizi care se găsesc în urină.

Cercetările noastre experimentale, cât și studiul bolnavilor cu trombopenie prin splenomegalie cu hipersplenism, ne-au arătat că trombocitopenul siderează în primul rând trombocitodiabeza și numai în al doilea rând trombocitopoieza. Acest fapt a fost deseori controlat la bolnavii noștri urmăriți în timp, care, în prima fază, prezentau inhibarea trombocitodiabezei, cu trombopenie periferică și trombocitopoieză medulară normală sau exagerată, și numai după evoluție îndelungată inhibiția trombocitopoiezei, atingând în stadiile finale grade diferite de atrofie medulară.

Cercetările experimentale făcute de noi la bolnavi cu trombocitemie, eventual eritremie, au confirmat faptul că extractele splenice inhibă în primul rând trombocitodiabeza, făcând să scadă numărul de trombocite în sângele periferic și ameliorează maturarea lor. Ele pot fi considerate ca un factor de maturație și de menținere a pragului medular.

Acest factor inhibitor splenic, trombocitopenul, a fost găsit de noi și în urina bolnavilor cu hipersplenism splenomegalic. Când la acești bolnavi se face splenectomie se produce eliberarea măduvei de sub acțiunea inhibitorie a splinei și apare o trombocitoză, uneori enormă.

Uneori splenectomia produce, la indivizi care au suferit atingeri medulare anterioare, o desechilibrare și mai mare a trombocitoregulării, apărând trombocitemie, care poate atinge cifre de peste un milion, ca în două din cazurile noastre, sau peste patru milioane trombocite pe mm^3, ca în alte observații.

Cercetări recente au arătat că și estrogenii naturali sau de sinteză produc trombopenii.

Se știe că hipersecreția de foliculină sau administrarea de doze mari de foliculină pot condiționa apariția de menoragii sau de hemoragii generalizate. Se știe deasemenea că trombopeniile constituționale sau căpătate sunt agravate în perioadele menstruale și în cursul sarcinii. In ultimii ani au fost publicate relativ numeroase observații de sindrome hemoragice sau de purpure trombopenice în urma unor tratamente cu doze mari de stilbestrol, de benzoat de estradiol sau de alte substanțe estrogene.

Scanned with OKEN Scanner

Şi noi am observat accidente hemoragice grave după tratamente intempestive cu doze mari de benzoat de estradiol, la bolnavi trombopenici.

S'a arătat că, în tratamentul acestor cazuri, dozele mari de progesteron, ca şi de vitamina E şi de testosteron, pot fi eficace.

In menţinerea trombocitopoiezei joacă un rol şi factorul nutritiv.

Cercetări experimentale au arătat că antagoniştii acidului pteroilglutamic, în special acidul 4-aminopteroilglutamic, produc în sângele periferic trombocitopenie, cu apariţia de hemoragii tisulare. Turburările medulare, cât şi cele periferice, se ameliorează rapid când se opreşte administrarea substanţei.

Pe de altă parte, s'a arătat tot experimental că administrarea la unele animale a unei diete purificate, la care se adaugă sulfaxudină sau sulfaguanidină, duce la hipoplazia măduvei oaselor, cu alterarea trombocitopoiezei, fenomene care dispar după administrarea de acid pteroilglutamic şi acid pantotenic.

Reiese deci că funcţia trombocitopoietică a megacariocitelor medulare este menţinută şi excitată în mod esenţial de acidul pteroilglutamic, şi corolar de acidul pantotenic. Aceste vitamine sunt probabil indispensabile atât în trombocitopoieză, cât şi în menţinerea funcţiilor normale ale trombocitelor (de adezivitate, de secreţie de retractozim şi de elaborare de tromboplastină).

Deci, acidul pteroilglutamic are o acţiune complexă asupra hematopoiezei, acţionând nu numai asupra eritropoiezei şi granulocitopoiezei, cum se admite în general, ci şi asupra trombocitopoiezei, limfocito şi monocitopoiezei.

In afară de aceste vitamine cu acţiune specifică asupra trombocitopoiezei, vitamina C are şi ea un rol indirect, în trombocitopoieză, ca şi în menţinerea funcţiilor trombocitare şi a influenţei lor asupra troficităţii peretelui capilarelor.

Se ştie că în avitaminoză sau hipovitaminoza C funcţia trombocitopoietică medulară a megacariocitelor este alterată, apărând trombopenie. Se ştie, pe de altă parte, că experimental şi în clinică, administrarea de acid ascorbic sau de substanţe similare, ascorbigen, acid dihidroascorbic, duce la ameliorarea turburărilor trombocitare.

In sfârşit, în fiziopatologia trombocitară joacă un rol important şi starea constituţională.

Pavlov a arătat importanţa influenţei pe care o exercită mediul extern asupra organismului. Factorii fizici, familiali şi sociali ai mediului extern influenţează în permanenţă funcţiile diferitelor aparate ale organismului uman. Factorul familial, rezultat din eredo-predispoziţie şi coabitaţie, intră deasemenea în noţiunea complexă de mediu extern, participând în mod izolat sau asociat la determinismul stărilor fiziologice sau patologice ale fiinţei vii.

Contrar teoriilor vechi, Miciurin a arătat că: „ereditatea este o consecinţă a concentrării influenţelor mediului extern asimilate în organism în cursul generaţiilor". Tot Miciurin a arătat că ereditatea poate fi modificată, şi evoluţia organismelor „dirijată".

Pavlov descrie, în raport cu calitatea proceselor fundamentale de excitaţie şi inhibiţie, patru tipuri de stări constituţionale corespunzătoare celor patru temperamente descrise la om de Hippocrat: 1) tipul puternic echilibrat, excitabil (sanguin); 2) tipul puternic echilibrat, liniştit (fleg-

matic); 3) tipul desechilibrat excitabil (coleric); 4) tipul slab inhibat (melancolic).

Recent, I. I. Speranschi, în clinica lui Miasnicov, a descris, la bolnavii cu hipertensiune arterială în special, trei tipuri constituţionale: predominant excitabil, echilibrat, predominant iritabil.

Noi înşine mai demult, în cercetări asupra fiziopatologiei măduvei hematogene, admiteam că există, în afară de tipul constituţional normal, două tipuri constituţionale: unul hiperfuncţional, corespunzător tipului sanguin sau pletoric, şi altul hipofuncţional, corespunzător tipului limfatic sau anemic.

In afară de aceşti patru factori (nervos, endocrin, nutritiv şi constituţional), care prin echilibrul lor menţin în mod permanent echilibrul morfo-fiziologic şi care dimpotrivă, prin turburarea lor, duc la atingerea hematopoiezei în general şi a trombopoiezei în special, există indiscutabil şi alţi numeroşi factori care produc alterarea morfologică şi funcţională a măduvei oaselor în general, şi a măduvei megacariocito-trombocitare în special.

Aceşti factori sunt aproape în totalitate exogeni, rareori endogeni, şi pot fi clasificaţi în mod schematic în:

— factori fizici,
— factori chimici,
— factori infecţioşi şi
— factori alergici.

1. Factorii fizici, contrar celor admise în genere, pot da naştere deseori la turburări hemoragice prin trombopenie.

Se ştie că expunerea îndelungată la căldura solară, insolaţia, poate să ducă la accidente hemoragice (epistaxis, hemoragii cutanate) prin trombopenie.

După unii autori, această trombopenie ar fi datorită în bună parte şi unei elaborări exagerate de vitamină D sub influenţa razelor solare. Aceiaşi autori admit că vitamina D are un rol inhibitor asupra complexului hipofizo-diencefalic.

Se poate admite că, dimpotrivă, altitudinea produce o excitare a trombocitopoiezei, ca şi a eritro-leucopoiezei. Acţiunea asupra acesteia din urmă este bine cunoscută. Deseori noi am observat acţiunea favorabilă a curei de altitudine asupra trombocitopoiezei, uneori accidentele hemoragice reapărând după revenire la altitudine joasă sau după expunere la soare şi la căldură intensă.

Mai bine cunoscută este acţiunea pe care o au alţi agenţi fizici, ca radiul, razele Röntgen, precum şi sărurile radioactive ca toriul, izotopii radioactivi, fosforul radioactiv sau, în sfârşit, desagregarea atomică.

Se ştie că atât muncitorii mineri, cât şi muncitorii din industriile respective, sau medicii şi personalul sanitar care lucrează în laboratoare de radiu sau radiologie pot prezenta deseori alterări trombocitare, cu trombopenie şi turburări hemoragice. Incontestabil, aceste turburări sunt mai rare decât anemia şi leucopenia, dar ele sunt totuşi de observaţie relativ frecventă. Ele scad sau dispar când intoxicaţia profesională este înlăturată, sau când mijloacele de protecţie sunt perfecţionate.

Accidentele hemoragice prin trombopenie, datorită aceloraşi factori fizici, sunt şi mai frecvente la bolnavii supuşi unor tratamente intempestive, rău dirijate sau prea îndelungate, cu radiu, raze X sau săruri

radioactive, izotopi radioactivi, sau uneori chiar după examinări radiologice prea numeroase și prea frecvente.

In sfârșit, trombopenie și accidente hemoragice pot să apară rapid după arsuri.

2. Turburările hemoragice prin trombopenie pot să apară deseori în urma acțiunii unor factori chimici mielotoxici, care inhibă parțial sau total trombocitopoieza.

Factorii toxici pot fi de două categorii: de origină exogenă și de origină endogenă, elaborați de organism.

Se cunosc frecvente turburări hemoragice trombopenice de origină medulară, prin intoxicație fie profesională, fie medicamentoasă, fie accidentală, voluntară sau involuntară, cu produse arsenicale organice (salvarsanul, neosalvarsanul, novarsenobenzolul, arsfenamina, neoarsfenamina, sulfarsfenamina), care dau de fapt cele mai frecvente accidente hemoragice trombopenice.

Dimpotrivă, sărurile arsenicale anorganice, ca triparsamida, nu dau accidente hemoragice.

Deasemenea produc hemoragii sărurile de aur și crisoterapia în general (crisalbina, sanocrisina), benzenul și sulfamidele. S'au notat, deasemenea, turburări hemoragice prin trombopenie și după administrarea de dinitrofenol, fenobarbital, chinină, ergotină, iod și uneori după salicilat de sodiu și tiouree.

Recent, aceleași turburări au fost observate de noi și după micoterapie, în special după streptomicină și, mai rar, penicilină. Mecanismul este de cele mai multe ori alergic.

Accidente hemoragice dintre cele mai grave apar după aminopterină, cum am observat și noi într'un caz de mieloză leucemică acută.

Anumite toxine și veninuri, ca veninurile de șerpi și insecte (viespe, albină, etc.), ca și unele toxine de origină alimentară, pot produce trombopenie și accidente hemoragice, și aci mecanismul intim fiind deseori alergic.

Toxicele hemoragipare pot fi și de origină endogenă, cum am menționat mai sus. Faptele sunt evidente în special în intoxicația azotemică, și mai rar în cea acidozică din diabet și în cea din insuficiența hepatică. In aceste cazuri, mecanismele patogenice sunt complexe, prin inhibiție medulară cu trombopenie în special în intoxicația azotemică și acidozică, sau prin alterarea capilarelor și turburări de coagulare în intoxicația din insuficiența hepatică.

3. Deseori pot să apară sindrome hemoragice prin trombopenie în cursul unor infecții sau boli infecțioase.

Se știe că trombopenia este obișnuită în unele boli infecțioase și septicemii. In febra tifoidă trombopenia este tot așa de frecventă ca și leucopenia și anemia.

Manifestări hemoragice prin trombopenie se întâlnesc deasemenea în scarlatină, tuberculoză miliară, variolă, rujeolă, endocardită lentă și lupus eritematos.

Trombopenie și accidente hemoragice se observă și în malarie, ca și după malarioterapie și piretoterapie în general.

Septicemiile grave și bolile infecțioase hipertoxice realizează sindrome hemoragice de origină trombopenică prin siderarea trombocitopoiezei medulare.

4. Toate aceste substanțe mielotoxice, unele de origină microbiană (toxine microbiene), altele de origină medicamentoasă sau chimică, iar altele de origină alimentară, dau naștere la turburări medulare cu trombopenie, și consecutiv sindrom hemoragic, nu prin acțiune directă, ci prin sensibilizare și reacție alergică.

Unii autori au observat că administrarea de sedormid, la bolnavi sensibilizați, este urmată de trombopenie accentuată după 30 sau 60 de minute. Noi înșine am observat această sensibilizare la piramidon sau la compuși care conțin piramidon, apărând trombopenie accentuată cu manifestări hemoragice mai mult sau mai puțin grave. In aceste cazuri, proba la piramidon duce la apariția de leucopenie, eritropenie și neutropenie, iar suprimarea piramidonului conduce la ameliorarea turburărilor; concomitent, intradermoreacția la piramidon este pozitivă.

Turburări alergice ducând la trombopenie și manifestări hemoragice au fost observate de noi și după sensibilizare la sulfamide, doze extrem de mici de sulfamidă, de 0,10 g de pildă, dând pe de o parte hipertermie, frison și, pe de altă parte, trombopenie și erupție purpurică.

Turburările hemoragice de origină alergică observate de noi după micoterapie (streptomicină și penicilină) se produc, nu atât prin modificarea trombocitopoiezei, cât prin alterarea capilarelor. Nu poate fi însă exclus primul mecanism patogenic.

In sfârșit, turburări hemoragice de origină alergică au fost observate de noi după intoxicații alimentare.

Forme clinice. Clasificarea formelor clinice corespunde mecanismelor patogenice pe care le-am menționat.

SINDROME HEMORAGICE PRIN TROMBOPENIE SPLENOPATICĂ

(prin hipertrombocitoliză)

Boala lui Werlhof, denumită și morbus maculosus Werlhofi, sau hemogenie (Weil), este o purpură hemoragică trombopenică prin hipertrombocitoliză splenică.

Vlados o numește purpură recidivantă cronică, iar Cassirschi a arătat că forma acută a bolii lui Werlhof nu există.

Primul care a descris apariția de fenomene purpurice fără manifestări febrile a fost la Rivière în secolul al XVII-lea, iar Werlhof a descris în 1735, ca o entitate de sine stătătoare, afecțiunea denumită morbus maculosus hemoragicus. Wiliam, în 1808, a despărțit acest cadru în purpură simplă, hemoragică, urticariană și contagioasă. In 1829, Schönlein și în 1868 Henoch au descris formele cunoscute sub numele lor.

Deabia în 1912, Duke a demonstrat prelungirea timpului de sângerare în cursul acestor afecțiuni.

Acest tip de purpură hemoragică se întâlnește în special la copii și adolescenți. Majoritatea cazurilor se întâlnesc până la 12 ani, și aproape totalitatea lor până la 25 de ani. Există predominanță la sexul feminin.

Simptomatologia este caracterizată prin apariția de hemoragii, în special epistaxis și erupție purpurică cutanată. Aceasta se întâlnește mai ales la extremitățile inferioare, dar poate fi și generalizată. Tegumentele prezintă pete hemoragice de mărimi variabile, punctiforme sau lenticu-

lare, și echimoze. Ele sunt de coloraţie diferită, după vechimea lor, dela roșu-viu la brun-verzui sau galben-palid. Hemoragiile la nivelul mucoaselor sunt deseori grave; cele mai frecvente sunt cele nazale, gingivale, uterine și vezicale. Gingivoragiile se disting de cele avitaminozice prin faptul că atât gingia, cât și dinții sunt întregi. Menoragiile sunt frecvente și pot să apară deseori la pubertate, iar hemoragiile vaginale, înaintea pubertăţii.

Hemoragiile încetează după o săptămână sau două, erupţia scade, dar după un timp mai mult sau mai puţin îndelungat, de câteva săptămâni sau luni, bolnavul prezintă un nou puseu hemoragic. Afecţiunea este cronică, dar cu vârsta fenomenele tind să se atenueze.

Hematologic, afecţiunea este caracterizată prin trombopenie, putând merge până la complecta dispariţie a trombocitelor din sângele periferic. Cifra trombocitelor variază între 15 000 — 7 000 sau chiar 2 000 elemente pe mm^3, putând chiar să dispară complect. Fenomenele hemoragice apar când trombocitele scad sub 50 000 elemente pe mm^3. In afară de modificarea cantitativă, deseori trombocitele arată alterări morfologice calitative, forme gigante și anizocitoză trombocitară, precum și o coloraţie anormală a hialomerului. Uneori pot să apară în sângele periferic rare megacariocite sau fragmente de megacariocite.

A doua caracteristică importantă a afecţiunii este prelungirea timpului de sângerare, care poate să depășească o oră și mai mult. S'a arătat că timpul de sângerare poate fi diferit dacă sângele este recoltat din diferite părţi ale corpului. In acelaș timp, și în proporţie cu creșterea timpului de coagulare, retractilitatea chiagului este foarte prelungită; uneori chiagul se retractă, dar se redisolvă ulterior în ser.

Timpul de coagulare este în general normal.

Testele de fragilitate capilară sunt de cele mai multe ori pozitive (semnul stazei, semnul ciocanului, semnul ventuzei simple sau manometrice, semnul înţepăturii, etc.). Această fragilitate capilară este secundară și în legătură cu rolul trombocitelor în menţinerea troficităţii peretelui capilar.

Eritrocitele sunt de cele mai multe ori diminuate proporţional cu sângerările; cel mai adesea, anemia este hipocromă și microcitară și caracterizată prin reacţia eritroblastică. Uneori, când coexistă tuburări carenţiale, anemia poate fi hipercromă și macrocitară.

Leucocitele sunt în general în număr și în proporţie normală; numai când apar hemoragii mari cu regenerare importantă se poate găsi leucocitoză cu granulocitoză neutrofilă și devierea la stânga a formulei neutrofilelor.

Bilirubinemia, calcemia, fibrinogenul, cât și timpul de protrombină sunt normale.

Mielograma este de cele mai multe ori asemănătoare cu cea din anemia hemolitică. In cele mai multe cercetări recente, ca și în cazurile studiate de noi, este notată creșterea în măduva hematogenă a numărului de megacariocite, care, în acelaș timp, prezintă modificări morfologice calitative, existând, pe lângă megacariocite normale, megacarioblaști, megacariocite de dimensiuni variate, forme tinere, precum și aspecte anormale ale nucleilor și protoplasmei (granulaţii azurofile, vacuole, etc.).

Heilmeyer găsește o creștere netă a proporţiei de megacariocite cu modificări morfologice, în special cu nematurarea protoplasmei.

El găseşte următoarea formulă:

promegacariocite	1,9% (normal 0,8%)
megacariocite fără trombocitopoieză	82% (normal 58%)
megacariocite cu trombocitopoieză	3,1% (normal 26,2%)
nuclei liberi megacariocitari	13% (normal 15%).

Rohr găseşte o creştere importantă a megacariocitelor, până la 10—12 pe un câmp în loc de 2—4, cu aceleaşi modificări morfologice.

Acelaş tip de alterări medulare sunt notate de Markoff, Kienle, Henning, Dameshek şi Schulten.

Apariţia de megacarioblaşti şi megacariocite tinere coincide, de obicei, cu fazele de trombocitoliză. De cele mai multe ori, în măduva oaselor, numărul de trombocite este mai mare decât în sângele periferic.

Histopatologia purpurei trombopenice este destul de interesantă. Caznelson a găsit, în secţiunile de splină ale primei sale splenectomii, sinurile şi pulpa splenică plină de trombocite. In urma acestui fapt de observaţie, el a emis ipoteza rolului trombocitolitic al splinei. Numeroase splenectomii ulterioare au arătat aceeaşi bogăţie de trombocite în sinurile şi pulpa splenică.

In măduva oaselor, Frank a găsit într'un caz de purpură hemoragică, la un băiat de 11 ani, o mare bogăţie de megacariocite cu citoplasmă de aspect fragil şi vacuolar, clară şi complect lipsită de granulaţiile azurofile caracteristice; 90% din megacariocite prezentau acest aspect.

Frank a emis ipoteza că această purpură trombopenică este datorită unei opriri în maturarea megacariocitelor, din cauza unei substanţe elaborate de splină; această substanţă ar produce aspectele anormale descrise de el în măduva oaselor. S'a susţinut că substanţa care duce la această inhibiţie ar fi trombocitopenul de care am amintit.

Din observaţiile noastre reiese că nu hormonul inhibitor splenic, trombocitopenul, poate fi incriminat în producerea alterării megacariocito-trombocitare, trombopenia datorită acestui hormon, din cazurile de splenomegalie cu hipersplenism, prezentând alte caractere hematologice şi clinice.

Mult mai veridică este ipoteza emisă de Caznelson, că trombopenia este datorită unei hipertrombocitolize intrasplenice. Consecutiv se produc, ca şi în anemia prin hiperhemoliză, o hiperregenerare medulară megacariocito-trombocitară, cu apariţia de forme tinere şi atipice megacariocitare şi trombocitare în măduva oaselor. Aspectul măduvei hematogene arată forme de iritaţie şi de regenerare exagerată, grăbită şi atipică, şi nu de inhibiţie medulară megacariocitară, ca în cazurile de trombopenie cu hipersecreţie de trombocitopen prin hipersplenism.

Unele numărători de trombocite, făcute concomitent în artera şi vena splenică, pledează în acelaş sens.

Rolul splinei în patogenia acestei purpure trombopenice este demonstrat şi de rezultatele favorabile date de splenectomie.

Indicaţiile terapeutice în purpura trombopenică sunt complexe. Ele trebue să fie, pe cât posibil, patogenice. Prima indicaţie este de igienă; dat fiind că cele mai uşoare traumatisme, chiar psihice, pot să ducă la apariţia de hemoragii, este indicat ca în timpul puseurilor hemoragice bolnavul să păstreze un repaus fizic şi psihic cât mai complect. In acelaş timp, bolnavul trebue supus unui regim alimentar potrivit, care să aducă factorii nutritivi necesari reparării anemiei, refacerii trombocitelor şi men-

Scanned with OKEN Scanner

ținerii integrității morfo-fiziologice a peretelui capilarelor. El trebue să conțină în special vitaminele (acid folic, acid pantotenic, acid ascorbic, vitamina E) și mineralele necesare (fier, cupru, cobalt), aduse de alimente proaspete, zarzavaturi, fructe, ficat, mușchi, etc.

S'a încercat, în purpura trombopenică, tratamentul cu injecții intravenoase cu suspensie de trombocite. Recoltarea se face după sedimentarea sângelui citratat. Soluția este însă tranzitorie și de eficacitate redusă, pentrucă trombocitele injectate se distrug rapid.

S'a preconizat deasemenea proteinoterapia prin injecții intramusculare cu proteine diferite, în special de yatren-cazeină, care provoacă atât leucocitoză, cât și trombocitoză. Frank a citat rezultate favorabile obținute după injecții intravenoase cu lapte.

Adrenalina, în injecții intramusculare, produce o creștere mai mult sau mai puțin importantă a numărului de trombocite. Această creștere nu este datorită, cum s'a crezut, unei acțiuni mecanice, ci, după cum ne-au arătat cercetările noastre, unei acțiuni asupra funcției de citodiabeză a măduvei, respectiv de trombocitodiabeză, prin scăderea pragului medular. Indicația terapiei adrenalinice este de elecție în trombopeniile de origină splenomegalică cu hipersplenism, și în trombopeniile prin hipertrombocitoliză.

Cea mai obișnuită metodă terapeutică este cea a transfuziilor, de preferință prin perfuzii lente și îndelungate. Ele acționează atât prin aport de trombocite și de eritrocite, cât și prin excitarea măduvei hematogene. Perfuziile se pot face zilnic sau la câteva zile, și sunt în special indicate în cursul puseurilor evolutive și mai ales ca pregătire a splenectomiei. Noi am obținut rezultate destul de bune, atât cu sânge proaspăt, cât și cu sânge conservat.

S'a preconizat, deasemenea, radioterapia splenică. Eficacitatea acestui tratament a fost arătată și de noi, dar în special de I. Goia. Acesta a obținut, după iradierea splinei, ameliorări clinice cu oprirea hemoragiilor și scurtarea timpului de sângerare, dar fără creșterea numărului de trombocite.

Rezultatele tuturor acestor metode terapeutice sunt de eficacitate inconstantă, redusă și tranzitorie, ele nefiind în general decât simptomatice. Tratamentul patogenic este cel chirurgical. Ipoteza lui Caznelson, care atribue splinei un rol trombocitolitic, a condus la efectuarea splenectomiei, care dă în general, în aceste cazuri, rezultate durabile. Au fost publicate numeroase observații în acest sens, unele arătând totala dispariție a sângerărilor imediat ce pedicului splenic a fost legat.

Prima splenectomie a fost efectuată de Caznelson. In primele statistici publicate, mortalitatea se ridică la 9%, accidentele fiind mult mai frecvente în cazurile de trombopenie acută. După statistici recente, rezultate favorabile se obțin în 81% din cazuri. Ele sunt cu atât mai bune cu cât bolnavii sunt pregătiți prin perfuzii de sânge. După splenectomie, hemoragiile cutanate și cele dela nivelul mucoaselor dispar complect, iar testele hematologice devin normale. Ameliorarea fenomenelor hemoragice coincide cu criza trombocitară; numărul trombocitelor arată de cele mai multe ori, chiar în prima zi după splenectomie, o creștere care depășește cifra normală, putând să atingă o proporție extrem de ridicată (1 600 000 elemente pe mm^3 după Naegeli, 4 000 000 în publicații mai recente).

In general, numărul trombocitelor în sângele periferic crește în primele zile, atinge 400 000 elemente pe mm^3 după câteva zile, coboară apoi treptat sub cifra normală, stabilindu-se după câteva săptămâni sau o lună în jurul cifrei normale.

In afară de splenectomie, s'a preconizat și ligatura arterei splenice, actul operator fiind mult mai puțin traumatizant în acest caz. Ligatura arterei splenice are o dublă acțiune: ea provoacă, pe de o parte, atrofia organului, iar pe de altă parte, modificări clinice și hematologice comparabile cu cele obținute prin splenectomie. Observațiile publicate pledează pentru eficacitatea acestei metode, ligatura arterei splenice determinând dispariția fenomenelor clinice și hemoragice, ca și apariția crizei trombocitare.

SINDROME HEMORAGICE PRIN TROMBOPENIE MIELOPATICĂ

(Prin turburare de regenerare)

Sindrome trombopenice de origină nervoasă

Echilibrul trombocitar, cantitativ și calitativ, fiind atât sub dependența scoarței cerebrale, cât și a sistemului nervos vegetativ central și periferic, cum am arătat anterior, este indiscutabil că există sindrome hemoragice prin trombopenie de origină nervoasă.

Dacă traumele sau șocurile emoționale unice, și mai ales cele repetate și prelungite, pot să producă turburări cardio-vasculare (boala hipertensivă, stenocardie), digestive (boala ulceroasă, diskinezii ale tubului digestiv), endocriniene (Basedow, diabet), alergice (urticarie, astm, migrene), tot așa de bine ele pot da naștere la turburări hematologice.

Rolul scoarței cerebrale a fost perfect demonstrat în ultimul timp în fiziopatologia hematologică. Bâcov și colaboratorii săi au demonstrat existența interoceptorilor în organele hematopoietice.

Belenchi a determinat, experimental, crearea de reflexe condiționate ducând la modificări morfologice ale sângelui, reflexe legate fie de ora de alimentare, fie de excitații exteroceptive (cutanate, optice, sonore) sau interoceptive (vezica urinară dilatată).

Ceeace este mai interesant și demonstrează legătura cu starea constituțională și în patologia umană este că aceste reflexe condiționate sunt în raport cu tipul de sistem nervos al câinelui, ele fiind uneori pronunțate alteori ușoare, alteori absente.

Belenchi a arătat, tot cu ajutorul reflexelor condiționate (prin emoții în special), că se produc și modificări trombocitare importante, cu oscilații dela + 9 la + 81.

Noi înșine am observat relativ frecvent apariția unei poliglobulii de origină corticală după traume psihice. Ea reprezintă uneori manifestarea unică, dar de cele mai multe ori se asociază fie cu boala hipertensivă, fie cu alte turburări vegetative sau endocriniene, ca exoftalmie, Basedow, diabet zaharat, etc. De cele mai multe ori, manifestările hemoragice apar la bolnavi cu predispoziție specială, adică cu o stare constituțională favorabilă. Aceste manifestări hemoragice nu se produc numai prin trombopenie, ci și prin creșterea fragilității capilarelor sau prin turburarea procesului de coagulare.

Scanned with OKEN Scanner

Noi am observat, de pildă, apariția de metroragii și hemoragii cutanate (purpură și echimoze) după șoc psiho-emoțional, la mai multe bolnave.

Factori care favorizează apariția trombopeniei și a sindromelor hemoragice după traume emoționale, prin intermediul scoarței cerebrale, sunt indiscutabil starea de vagotonie și, în același timp, starea de hipofuncție medulară și diencefalo-hipofizară.

In ceeace privește rolul vagotoniei, noțiuni interesante aduc cercetările recente care demonstrează că există un ciclu nictemeral al trombocitelor, care prezintă o curbă cu maxima între ora 12 și 15 și cu minima între ora 21 și 24. Această variație nictemerală este în raport cu simpaticotonia diurnă și cu vagotonia nocturnă și explică în parte dece unele turburări hemoragice de origină trombopenică se manifestă mai ales noaptea, în raport tocmai cu vagotonia nocturnă.

Astfel, prin diferențele constituționale se poate explica dece numai în anumite condiții traumele psihice dau naștere la sindrome hemoragice.

Dacă rolul sistemului vegetativ central, al nucleilor diencefalici leuco- și eritroregulatori este evident, influența sa asupra echilibrului trombocitar este mai puțin demonstrată. Dar este foarte probabil că diencefalul are același rol și în trombocitoaregulare.

După iradierea diencefalo-hipofizară, numărul eritrocitelor, leucocitelor și granulocitelor scade în mod constant.

Se poate admite că excitația sau atingerile cu acțiune excitatorie asupra centrilor diencefalici duc la trombocitoză, pe când distrugerea lor produce trombopenie. Acțiunea se exercită prin intermediul hipofizei (date fiind legăturile nervoase și vasculare între hipofiză și diencefal) și, în speță, prin intermediul hormonului mielotrop antehipofizar.

Sindrome trombopenice de origină endocriniană

Această formă de turburări hemoragice, prin trombopenie de origină endocriniană, este relativ frecventă, dacă nu foarte frecventă.

Glandele care joacă rol în apariția acestei trombopenii, ducând la turburări hemoragice, sunt în mod esențial două : splina, prin hormonul inhibitor medular, denumit uneori trombocitopen și ovarul, prin secreția de foliculină.

Dimpotrivă, hipofiza anterioară, prin secreția de hormon mielotrop și, cum s'a demonstrat recent, de Acth (care face să crească numărul de trombocite), ovarele prin secreția de progesteron, cât și testiculii prin secreția de testosteron, ameliorează sau vindecă turburările hemoragice, făcând să crească numărul de trombocite.

Rolul splinei în apariția manifestărilor hemoragice prin trombopenie este evident. Splina acționează în aceste cazuri fie prin distrugerea exagerată a trombocitelor la nivelul ei, ca în boala lui Werlhof, fie, cum s'a demonstrat recent, prin intermediul secreției unui hormon inhibitor al trombocitopoiezei medulare.

Observația clinică a numeroase cazuri de trombopenie și sindrome hemoragice la bolnavii tineri sau vârstnici cu splenomegalie a atras atenția asupra relațiilor dintre splenomegalie și sindromul hemoragic concomitent. Aceste cazuri sunt de observație banală, atât în străinătate, cât și la noi în țară, și ele sunt caracterizate prin existența unei splenomegalii mai mult sau mai puțin accentuate, cu fenomene de inhibiție medulară

mono-, bi- sau trivalentă, adică numai cu trombopenie, sau coexistând cu anemie şi leucopenie.

Demonstrarea legăturilor dintre splenomegalie şi inhibiţia medulară s'a făcut uneori prin ameliorarea sau dispariţia turburărilor după radioterapia splenică, dar mai ales prin dispariţia lor complectă după intervenţia chirurgicală (splenectomie).

Noi înşine am putut urmări bolnavi la care, imediat după splenectomie, numărul de trombocite şi eventual de eritrocite şi leucocite a crescut considerabil, atingând sau depăşind cifra normală, în timp ce manifestările hemoragice au dispărut.

Mai mult decât atât, în unele cazuri, ablaţia splinei a dus la o eliberare medulară şi mai accentuată, apărând trombocitoza, uneori depăşind 1 000 000 elemente pe mm³ şi atingând în unele cazuri până la 5 000 000 (cinci milioane) elemente pe mm³.

Când splenectomia a fost practicată în cazuri de iritaţie medulară anterioară (mieloză eritremică sau leucemică), ca în două cazuri ale noastre, ea a dus la apariţia unei trombocitemii accentuate, până la 1 700 000 elemente pe mm³ în cazurile noastre sau 4 000 000 în alte cazuri.

Argumente tot atât de importante în favoarea aceleiaşi teze sunt aduse de rezultatele obţinute prin introducerea în terapeutică a extractelor splenice.

Se ştie că tratamentul cu extracte splenice a fost preconizat de autorii sovietici, mai ales în mieloza eritremică. Noi le-am utilizat cu rezultate bune în numeroase cazuri de mieloză eritremică, câteva cazuri de mieloză leucemică şi în două cazuri de mieloză trombocitemică.

In aceste ultime cazuri, administrarea de extracte splenice a dus în mod evident la scăderea importantă a numărului de trombocite din sângele periferic, dela 1 700 000 elemente pe mm³ la 700 000 elemente pe mm³. Intr'un caz s'a obţinut scăderea concomitentă a formelor tinere trombocitare din sângele periferic (megatrombocite), precum şi a anizocitozei trombocitare, extractul splenic acţionând în acest caz ca un factor de maturare a elementelor trombocitare, ca şi a celorlalte elemente medulare, şi ridicând pragul medular.

Se poate menţiona deasemenea în legătură cu acţiunea splinei şi dieta cu splină crudă sau preparate de splină indicată mai demult de către Niperedey, în poliglobulie.

Din aceste date reiese net că extractele splenice ajută maturaţia trombocitelor şi a celorlalte elemente medulare, ridică pragul medular şi inhibă citodiabeza, trombocitodiabeza în speţă.

Aşa dar, în cazurile de splenomegalie cu hipersplenism, adică cu hipersecreţia hormonului inhibitor, pragul medular este mai mult sau mai puţin crescut, iar citodiabeza sau trombocitodiabeza este foarte redusă apărând trombopenie periferică şi sindrom hemoragic.

Dimpotrivă, în caz de secreţie insuficientă a acestui hormon, în insuficienţa splenică sau după splenectomie, maturarea este incomplectă, pragul medular este scăzut sau foarte scăzut, iar trecerea în sângele periferic a elementelor medulare, trombocitare în speţă, este foarte crescută, apărând trombocitemie.

Se admite în general că hormonul inhibitor actionează direct asupra măduvei oaselor. Dar studiul unei extrem de interesante observaţii clinice ne-a adus noţiuni noi în ceeace priveşte mecanismul patogen. Acest

studiu se referă la un copil cu splenomegalie şi inhibiţie medulară totală (trombopenie, leucopenie, anemie), prezentând şi infantilism. După splenectomie, pe lângă dispariţia turburărilor sanguine, am asistat la o rapidă desvoltare corporală a tânărului bolnav. Este evident că splina exercită, pe cale hormonală, o acţiune frenatoare asupra hormonului de creştere somatotrop antehipofizar. Cu acel prilej am demonstrat că există relativ deseori infantilism de origină splenică.

Se poate admite, în aceste condiţii, în mod logic, că şi hormonul splenic inhibitor al măduvei hematogene îşi exercită acţiunea, nu direct asupra funcţiilor medulare hematopoietice (de poiezâ şi de diabezâ), ci prin intermediul hipofizei, inhibând secreţia de hormon mielotrop, ca şi pe cea de hormon somatotrop.

Acţiunea acestui hormon splenic se exercită, la bolnavii cu splenomegalie şi hipersplenism, în primul rând asupra citodiabezei, în speţă a trombocitodiabezei.

Punctiile sternale şi numeroasele mielograme cantitative şi calitative făcute de noi la aceşti bolnavi au arătat că, în această primă fază măduva oaselor este în hiperfuncţie, proporţia de megacariocite şi de trombocite fiind crescută. Intr'o fază ulterioară însă, după o evoluţie variabilă, de 2, 10, 15 ani de zile, hormonul inhibitor frenează şi citopoieza, măduva devenind aplastică.

In prima fază, splenectomia este indicată, căci turburările sunt clinic reversibile, dispărând atât trombocitopenia periferică, cât şi turburările hemoragice.

In a doua fază însă, splenectomia este inutilă, turburările persistând şi după efectuarea ei.

In favoarea influenţei pe care o exercită splina asupra funcţiilor medulare pledează şi numeroase cercetări experimentale făcute în ultimii ani.

Cercetări mai vechi au arătat că extractele apoase proaspete de splină, precum şi extractele eterate, produc pe culturile de măduvă hematogenă, pe de o parte o inhibiţie a ţesutului mieloid, iar pe de altă parte, o stimulare a sistemului reticulo-histiocitar.

Extractele de splină dela bolnavi cu splenomegalie şi trombopenie, ca şi dozele mari de extracte apoase de splină normală, duc la trombopenie şi megacariotoxicoză. S'a ajuns astfel la concluzia că splina, şi în genere sistemul reticulo-histiocitar, elaborează un principiu care acţionează asupra megacariocitelor, capabile în doze mici să stimuleze şi în doze mari să inhibe formarea şi evoluţia megacariocitelor. In splenomegalii, elaborarea acestui principiu sau factor inhibitor se face în cantităţi mari, ducând astfel la trombopenie.

Mai recent s'a obţinut la animale, prin injecţii cu extracte totale de splină, o eritro-leuco-trombocitopenie periferică, care se întovărăşea, în măduvă, de hipoplazia seriei eritroblastice şi a seriei granuloblastice, precum şi de o toxicoză degenerativă a megacariocitelor şi de o reacţie a sistemului reticulo-histiocitar, producându-se aceleaşi leziuni care se observă şi în patologia umană. S'a admis că această acţiune toxică a extractelor splenice este expresia unei exagerări cantitative a funcţiilor normale ale splinei (hipersplenism).

Alţi autori au obţinut trombopenie la iepuri inoculaţi cu extracte acetonice de splină din boala lui Werlhof, dar nu şi cu extracte de splină normală.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetări experimentale mai recente, făcute cu extracte acetonice de splină normală de vițel, au arătat apariția unei trombopenii constante la iepurii inoculați. Aceste rezultate au fost confirmate de numeroși autori.

Se poate admite deci că nu numai splinele patologice, dar și splina normală elaborează o substanță care inhibă funcția medulară de trombocitopoieză. Aceasta este elaborată și secretată și în stare normală, dar în cantitate redusă, contribuind la menținerea echilibrului morfo-funcțional al măduvei oaselor. Ea acționează în antagonism cu hormonul mielotrop, stimulant al măduvei hematogene, de origină antehipofizară.

In cazurile de splenomegalie cu hipersecreția acestui hormon inhibitor, el trece în circulația portală, unde este inactivat în totalitate sau în parte de ficat, netrecând în circulația generală decât în proporție normală. Când însă secreția este prea ridicată, sau când există concomitent insuficiență hepatică, globală sau parțială, manifestă sau frustă, acest factor trece în circulația generală și influențează măduva, frenându-i funcțiile. S'a demonstrat că în aceste condiții de hipersecreție hormonul inhibitor este eliminat în parte prin urină, unde poate fi pus în evidență prin mijloace biologice. Acesta apare ca o substanță lipidică, semănând cu alți compuși steroizi din urină.

Noi înșine am arătat că inocularea la animale a urinii bolnavilor cu splenomegalie trombopenizantă și eventuale turburări hemoragice pune în evidență în mod constant existența acestui principiu inhibitor, prin reproducerea sindromului la animalul de experiență.

S'a demonstrat că extractele cele mai active sunt cele acetonice.

Ceeace se produce însă de cele mai multe ori, atât în clinică, cât și experimental, nu este o acțiune inhibitoare mono- sau univalentă asupra trombocitopoiezei, ci de cele mai multe ori o acțiune bi- sau mai ales trivalentă, interesând deci și eritrocitopoieza și granulocitopoieza medulară. Se poate spune, deci, că factorul sau principiul inhibitor nu este un trombocitopen izolat, ci un factor inhibitor al tuturor funcțiilor medulare, un mielocitopen, dacă se poate spune așa.

Uneori predomină manifestările și turburările de inhibiție ale unuia sau altuia dintre sisteme (trombocitopoietic, granulocitopoietic, eritrocitopoietic), dar aceasta nu este în legătură cu specificitatea factorului sau hormonului splenic, ci cu condiții speciale de sensibilitate constituțională a celor trei sisteme. Este exact ceeace se întâmplă sub influența unor factori toxici sau alergici fără specificitate proprie, care produc alterarea unuia sau a tuturor sistemelor medulare.

In ultimul timp a început să se identifice noțiunea de hipersplenism cu aceste turburări de trombocitopenie splenică, dar mai ales de leucopenie cu neutropenie. Credem însă că în sensul propus această noțiune trebue criticată, deoarece noțiunea de hipersplenism este mult mai largă și nu este sinonimă cu splenomegalie, cu leucopenie sau cu trombopenie. Funcțiile splenice sunt foarte numeroase, ele devin treptat mai bine cunoscute, iar leucopenia sau trombopenia nu reprezintă decât una din formele sau fațetele hiperfuncției splenice. Hipersplenismul se manifestă prin hiperfuncția hematopoietică a splinei (limfocito și monocitopoieză), prin hiperfuncție litică (eritro- sau trombocitolitică), prin hiperfuncție metabolică (hemocromatoză, bilirubină, lipide, glicogen și protide), și prin hiperfuncție incretorică sau endocrină, unul dintre hormonii elaborați de splină fiind cel mielopenizant.

Scanned with OKEN Scanner

In cazurile de trombo-, eritro- sau leucopenie nu este vorba de hipersplenism în general, ci de exagerarea numai a uneia sau a mai multor funcții splenice. In general, în afară de sindromul de inhibiție medulară, bolnavii cu splenomegalie prezintă și alte turburări incretorice, ca nanism, infantilism, insuficiență gonadică sau turburări metabolice ducând la turburări trofice ale pielei și la denutriție. Dar aceste noțiuni nu sunt cuprinse în noțiunea actualmente cunoscută de hipersplenism.

Sindromul hemoragic datorit unei trombopenii prin hipersecreție de hormon splenic inhibitor este relativ frecvent întâlnit în patologia umană. Se observă la ambele sexe, și mai frecvent la adulți de vârstă medie; noi am întâlnit cazuri destul de frecvente la copii și adolescenți, fete și băieți. Sindromul hemoragic este în raport cu apariția splenomegaliei, care poate să aibă o etiologie foarte diferită. De cele mai multe ori însă, la noi în țară, etiologia este malarică, uneori infecțioasă sau sifilitică și foarte deseori de origină mecanică, ca în sindromele de hipertensiune portală. Recent au fost publicate cazuri de așa zis hipersplenism de origină tuberculoasă. Noi am observat același sindrom și în splenomegaliile metabolice de tip Gaucher, turburările hemoragice și trombopenia dispărând și în aceste cazuri după splenectomie. Aceste fenomene nu apar în splenomegaliile limfogranulomatoase sau leucemice, oricât ar fi ele de accentuate. Noi am identificat în urina acestor bolnavi prezența unui factor excitator al măduvei oaselor, nu a factorului inhibitor.

In sindromul de hipersplenism cu trombopenie, splenomagalia poate fi relativ redusă, splina depășind cu puțin rebordul costal, sau poate fi foarte accentuată.

Ea este de cele mai multe ori dură, homeómorfă, dar cu ușoare neregularități pe muchii și pe suprafață.

In general, acești bolnavi prezintă, cum am menționat, și alte turburări. Ele pot fi încadrate în trei tipuri: 1) turburări endocrine, de nanism sau de infantilism primitiv sau secundar, de insuficiență gonadică, feminină sau masculină, 2) turburări trofice la nivelul pielei și fanerelor, caracterizate prin piele lucioasă, uscată, cu secreția sudorală dispărută, cu descuamare lamelară, cu scăderea sau dispariția sistemului pilos și alterarea unghiilor, și 3) turburări metabolice, ducând treptat la denutriție generală.

Acești bolnavi prezintă deseori manifestări hemoragice cutanate (echimoze) și mucoase (epistaxis, gingivoragii, gastro- și enteroragii).

Examenul hematologic arată, de cele mai multe ori, pe lângă trombopenie ușoară sau foarte marcată (până la, sau sub 10 000 elemente pe mm^3), și un grad important de leucopenie cu neutropenie și eritropenie.

Testele de fragilitate vasculară sunt deseori pozitive, datorită acțiunii concomitente a factorului splenic asupra peretelui capilarelor, sau în legătură cu scăderea acțiunii capilarotrofice a trombocitelor.

Studiul mielogramei arată, schematic, două faze distincte: în prima fază, măduva oaselor prezintă, cantitativ și calitativ, un aspect normal sau chiar hiperfuncțional, hormonul splenic inhibând numai trombocitodiabeza, sau diabeza în general, iar în a doua fază, măduva este hipoplazică, devenind chiar aplazică în stadiile finale, hormonul splenic inhibând în această fază și trombocitopoieza, sau hematopoieza în general.

Examenul histopatologic al splinei, după splenectomie sau postmortem, arată o hiperplazie, uneori impresionantă a splenocitelor, celule

care căptuşesc sinurile splenice. Se pare deci că aceste celule secretă factorul inhibitor.

Tratamentul acestor forme de trombopenie de origină splenică poate fi medical, cu agenţi fizici sau chirurgical.

Rezultatele cele mai favorabile le-am obţinut, în afară de indicaţiile de dietă în raport cu denutriţia generală, turburările dispeptice şi avitaminotice, prin administrarea subcutanată de adrenalină. Rezultatele obţinute sunt uneori impresionante; numărul de trombocite creşte progresiv în sângele periferic şi turburările hemoragice dispar. Uneori, dela cifre minime, numărul de trombocite atinge cifre relativ importante, de 100 000 până la 150 000 elemente pe mm³. Contrar însă ipotezelor vechi, aceste modificări nu sunt datorite unei splenocontracţii, şi nici unei excitări a trombocitopoiezei sau hematopoiezei în general, punctiile medulare neconfirmând acest fapt, ci unei scăderi a pragului medular, deci unei funcţii antagoniste hormonului splenic. Din nefericire, aceste rezultate nu sunt decât tranzitorii şi tratamentul trebue să fie repetat, ca orice tratament endocrin.

Inhibiţia splenică prin radioterapie dă aceleaşi rezultate, de scurtă durată, dar şi mai puţin constante şi de mai mică importanţă.

Tratamentul cel mai indicat este cel chirurgical, prin splenectomie sau, eventual, ligatura arterei splenice. Intervenţia chirurgicală trebue făcută însă cu discernământ, adică numai în cazurile care se află în prima fază, cea de inhibiţie trombocitopoietică, şi nu în cele din faza ultimă, de aplazie medulară, când tratamentul chirurgical este lipsit de eficacitate. Intervenţia trebue precedată de un tratament care să realizeze ridicarea stării generale şi ameliorarea turburărilor hemoragice, vitaminoterapia şi transfuziile fiind în primul rând indicate. Imediat după intervenţie, uneori chiar pe masa de operaţie, după ligatura arterei splenice, fenomenele de inhibiţie citodiabetică scad, numărul de trombocite şi, concomitent, de leucocite şi eritrocite, creşte în sângele periferic, depăşind cifrele normale pentru ca ulterior să se stabilească în jurul cifrelor fiziologice.

Când splenectomia este aplicată la bolnavi tineri, turburările de creştere şi cele gonadice se ameliorează deseori foarte rapid, dispărând caracterele de infantilism.

Rolul secreţiei ovariene în apariţia turburărilor hemoragice era cunoscut de multă vreme, dată fiind frecvenţa accidentelor hemoragice în legătură cu ciclul menstrual (pubertate, menstruaţie, menopauză); unii autori consideră chiar că ciclul menstrual ar fi în legătură cu o scădere a cifrei trombocitelor.

Cercetări experimentale recente au arătat că există corelaţii relativ strânse ovaro-trombocitare şi că administrarea de estrogeni naturali şi artificiali exercită o influenţă constantă asupra echilibrului trombocitar.

La câine, administrarea de stilbestrol duce la atingere medulară gravă cu anemie aplastică şi trombopenie.

S'a văzut, de pildă, că injecţia intramusculară cu doze mici de stilbestrol, 1 mg pe zi, nu pare să determine oscilaţii însemnate ale trombocitemiei.

S'a arătat, deasemenea, că administrarea de estrogeni stilbenici în doze de 5 mg zilnic produce în mod regulat o scădere a trombocitelor, destul de pronunţată, dar nu până la a produce turburări hemoragice, cifrele cele mai mici ale trombocitemiei corespunzând cu limitele cele mai joase ale oscilaţiilor fiziologice.

Scanned with OKEN Scanner

Administrarea intravenoasă de stilbestrol în cantități de 10 și 20 mg determină, după o oră, o scădere marcată, care persistă și se accentuează mai mult în a doua oră, iar dela a treia oră cifra crește, pentru a reveni progresiv la normal în 24 de ore.

Injecția intravenoasă de doze mai mari (40 mg) determină un mers difazic al curbei trombocitare, producându-se o scădere bruscă și importantă a trombocitelor, cu maximul după 2—3 ore, urmată de o ascensiune rapidă cu revenire la normal, terminându-se cu o nouă scădere.

In cazurile de tratamente intravenoase prelungite (10 zile consecutiv) cu 10—20 mg stilbestrol s'au obținut următoarele rezultate: scădere inițială marcată a trombocitelor, apoi tendință la creștere către a șaptea zi, cu revenire la cifre normale.

Dacă experimental există sigur trombopenie de origină estrogenică, mai ales după injecții intravenoase, dar tranzitorie și reversibilă, în patologia umană aceste trombopenii pot fi mult mai grave, ducând la turburări hemoragice uneori foarte importante și chiar letale.

Aceste turburări apar, fie în urma unei hipersecreții de foliculină, fie în urma unei administrări intempestive sau masive de estrogeni naturali sau sintetici.

Bineînțeles că în apariția trombopeniei și accidentelor hemoragice de acest fel joacă un rol foarte important și starea constituțională a bolnavilor, femei sau bărbați.

Mai trebue menționat că acțiunea estrogenilor naturali sau artificiali în producerea manifestărilor hemoragice nu se exercită numai prin intermediul mecanismului trombocitar, ci foarte adeseori prin creșterea fragilității peretelui capilarelor. In afară de starea constituțională există și alți factori favorizanți în activarea estrogenilor, ca insuficiența hepatică și insuficiența echilibratorie a secreției de progesteron la femei, sau testosteron la bărbați.

Sunt bine cunoscute observațiile de purpure trombopenice prezente numai în timpul ciclului menstrual. Sunt cunoscute deasemenea, cazuri de apariție de purpură trombopenică în momentul pubertății, precum și în timpul sarcinilor.

Se știe că hipersecreția de foliculină, și miomul uterin ca manifestare a ei, duce la apariția de frecvente meno- și metroragii, uneori extrem de grave. Aceleași bolnave pot prezenta și alte manifestări hemoragice, ca epistaxis, hemoptizii, gastro- și enteroragii determinate tot de trombopenia de origină estrogenică.

Tratamentele cu estrogeni naturali sau artificiali, mult utilizate în ultimul timp, au dus la înmulțirea importantă a acestor hemoragii de origină trombopenică. Au fost citate cazuri de purpure recidivante la fiecare tratament cu estrogeni, cazuri de panmieloftizie după injecții cu benzoat de estradiol, și cazuri de purpură trombopenică cu trombopenie foarte marcată și permanentă, după tratamentul prin estrogeni, al climacteriului feminin.

In afară de aceste manifestări hemoragice prin trombopenie de origină estrogenică la femei, sunt cunoscute acum numeroase cazuri la bărbați. Aceste accidente apar în special în tratamentul cancerului de prostată, făcut fie cu stilbestrol, fie cu propionat de estradiol. Ele se întovărășesc de trombopenie accentuată. In alte cazuri, tratamentul poate să ducă la alterarea peretelui capilarelor sau la atingerea hepatică cu hipoprotrombinemie. Uneori, mecanismul patogenic poate fi mixt.

Scanned with OKEN Scanner

Accidente hemoragice similare, prin trombopenie de origină estrogenică, au fost observate și după tratamente intensive, făcute mai ales cu estrogeni artificiali, sintetici, la bărbați și la femei, pentru afecțiuni vasculare (spasme vasculare, boala Raynaud, arterită obliterantă) sau pentru hipertensiune arterială (boala hipertensivă, hipertensiune arterială de climacteriu).

Intr'o observație relativ recent urmărită de noi la o bolnavă cu sindrom hemoragic de origină trombopenică, apărut la climacteriu, cu hemoragii importante cutanate (echimoze, peteșii) și la nivelul mucoaselor (epistaxis, gingivoragii, metroragii), administrarea intramusculară de doze mari de estrogeni artificiali a dus la hemoragie gravă meningeală, cu sfârșit letal în 24 de ore.

Aspectul clinic al sindromului hemoragic determinat de estrogeni nu este diferit de celelalte manifestări hemoragice prin trombopenie, decât prin predominanța hemoragiilor uterine. El coexistă deseori cu alte manifestări de hiperfoliculinemie, ca miomatoza uterină și, eventual, varicele membrelor inferioare.

Manifestările hemoragice pot fi fruste sau foarte grave. Ele se produc atât la nivelul pielei, uneori bolnavele fiind acoperite de echimoze și peteșii, cât și la nivelul seroaselor (pleură, pericard, meninge) și mucoaselor, gingivoragiile, epistaxisul, hematuria, enteroragiile fiind destul de frecvente. Deseori apar hemoragii conjunctivale și examenul oftalmologic arată și hemoragii retiniene. Mai rar se produc hemoragii viscerale; noi am observat în special hemoragii cerebrale.

Hematologic, turburarea este caracterizată prin trombopenie, uneori foarte accentuată, numărul de trombocite coborînd până la sau sub 10 000 elemente pe mm^3; timpul de sângerare este prelungit sau foarte prelungit (peste o oră uneori) și chiagul este neretractil. In acelaș timp, testele de laborator sunt pozitive sau intens pozitive. Deasemenea, deseori sunt pozitive și testele de fragilitate capilară.

S'a arătat că în aceste cazuri există un test de sensibilitate cutanată controlat prin intradermoreacția cu 0,1 cm^3 dintr'o soluție de 0,2% stilbestrol sau estrogen. Martorii care n'au primit estrogeni nu reacționează.

Metodele terapeutice clasice care dau rezultate bune în sindromele hemoragice de altă natură sunt lipsite de eficacitate în hemoragiile prin hiperfoliculinemie naturală. Rezultate foarte bune se pot obține însă, fie cu doze mari de progesteron, sau eventual de vitamina E, fie cu doze mari de testosteron.

In perioada de acalmie sau după tratament și pregătire se poate încerca castrarea radioterapică sau chirurgicală prin ovariectomie, sau histerectomie totală, mai ales în cazurile cu miom sau miomatoză uterină concomitentă.

La bolnavele la care se bănuește o insuficiență hepatică, ducând între altele și la incapacitatea de inactivare a foliculinei, trebue adăugat un tratament al acestei insuficiențe.

La bolnavi, femei și bărbați, la care apare sindromul hemoragic după administrarea de estrogeni naturali sau artificiali, rezultate bune se pot obține, pe de o parte, prin perfuzii sanguine și, de altă parte, tot prin administrarea de progesteron, vitamina E sau testosteron.

S'a indicat în ultimul timp și administrarea de ACTH sau cortison, care ar duce la creșterea numărului de trombocite.

Scanned with OKEN Scanner

Sindrome trombopenice de origină nutritivă

Cercetări experimentale recente au arătat că funcția trombocitopoietică a megacariocitelor medulare este menținută și excitată de acidul pteroilglutamic și, secundar, de acidul pantotenic. Carența nutritivă a acidului pteroilglutamic sau administrarea de antagoniști, și în special de acid 4-aminopteroilglutamic sau aminopterină, duce, cum se știe și din experiența clinică, la inhibiție medulară cu trombopenie și sindrom hemoragic, turburări care dispar după suprimarea antagoniștilor acidului folic sau după administrarea de acid pteroilglutamic sau acid pantotenic. Se pare că forma cea mai activă este acidul folinic, rezultat din acțiunea acidului ascorbic asupra acidului folic.

In afară de aceste vitamine cu acțiune specifică, și vitamina C sau acidul ascorbic acționează indirect, atât în trombocitopoieză, cât și asupra funcțiilor trombocitare în legătură cu rolul lor asupra troficității peretelui capilarelor. Vitamina C acționează însă mai ales direct asupra peretelui capilarelor.

In patologia umană,, trombopeniile prin carența acestor vitamine sunt rare sau excepționale în afară de cazurile în care carența duce la turburări medulare foarte grave, așa cum se întâmplă în special în anemia de tip Addison-Biermer, care este caracterizată pe lângă anemie hipercromă, megaloblastică, și prin leucopenie cu neutropenie și trombocitopenie, acidul pteroilglutamic având acțiune complexă asupra tuturor funcțiilor medulare. Trombopenia se întâlnește deasemenea în celelalte anemii nutritive sau carențiale, macrocitare, hepato- sau levurosensibile.

Se poate considera că purpura și turburările hemoragice care apar în ultima perioadă de evoluție a așa zisei aleukii alimentare, descrisă de autorii sovietici, este tot de origină nutritivă carențială. Acest sindrom a a fost descris în regiunile ocupate vremelnic de hitleriști în Ucraina Sovietică în timpul Marelui Război pentru Apărarea Patriei. Aleukia alimentară prezintă trei perioade de evoluție : în prima perioadă apare stomatita, în a doua leucopenie și granulopenie, iar în a treia purpură hemoragică (Perstneeva). S'a arătat că era vorba de bolnavi care se alimentau tot timpul iernii numai cu grăunțe (mei, secară) sau cu cartofi ascunși sub zăpadă. Perstneeva a arătat că în cazurile ușoare numai dieta și administrarea de acid nicotinic sunt suficiente pentru vindecarea bolnavilor.

Sunt cunoscute, deasemenea, turburările hemoragice datorite trombopeniei care apare după administrare de sulfamide. Cercetările experimentale au arătat că administrarea de sulfaguanidină la animale, plus un regim alimentar purificat, duce la hipoplazia măduvei oaselor, hipoplazie care dispare după administrarea de acid pteroilglutamic și acid pantotenic. Se poate admite că acțiunea sulfamidelor se exercită nu asupra măduvei hematogene, ci asupra florei intestinale, inhibând elaborarea, între altele, și a acidului folic.

In sfârșit se poate spune că tot de origină carențială este trombopenia uneori extremă, cu accidente hemoragice grave, care apare aproape constant la bolnavii cu leucemie acută tratați cu aminopterină, principalul antagonist al acidului folic.

In aceste cazuri, tratamentul dietetic și medicamentos cel mai eficace se realizează, indiscutabil, prin administrarea factorilor nutritivi în cauză (acidul pteroilglutamic, acidul pantotenic, acidul ascorbic). In al

Scanned with OKEN Scanner

doilea rând sunt indicate, mai ales în accidentele hemoragice după administrarea de aminopterină, transfuziile masive de sânge. In general nici nu este îngăduit administrarea de aminopterină decât după pregătirea bolnavului prin transfuzii.

Sindrome trombopenice consecutive metaplaziei medulare

In afară de posibilităţile enunţate, apariţia trombopeniei de origină medulară poate fi datorită şi unei metaplazii a ţesutului mieloid, în dauna ţesutului megacariocito-trombocitopoietic.

Această posibilitate apare şi este chiar foarte frecventă în cursul mielozelor leucemice cronice, dar mai ales a celor acute sau supraacute. Ea se întâlneşte, atât în leucemiile mieloide, cât şi în cele limfoide şi monocitare.

Uneori, în mielozele leucemice cronice există trombocitoză. De cele mai multe ori, însă, din cauza metaplaziei mieloide, mai ales în stadiile finale, apare trombopenie periferică şi medulară, cu simptome hemoragice caracteristice în piele, mucoase, seroase şi viscere.

In mieloza eritremică cronică nu am întâlnit niciodată trombopenie, ci, de cele mai multe ori, trombocitoză; trombopenia poate să apară însă în mieloza eritremică acută, eritroblastoza lui Di Guglielmo.

Hematologic, în sindromele hemoragice prin metaplazie medulară, numărul de trombocite din sângele periferic poate să fie foarte mult diminuat, până la dispariţie totală, timpul de sângerare este prelungit şi retractilitatea chiagului e nulă. Testele de fragilitate capilară pot să fie pozitive, şi uneori, când metaplazia se produce şi în ficat şi apar fenomene de insuficienţă hepatică, timpul de coagulare şi timpul de protrombină pot fi prelungite, iar fibrinogenul scăzut.

In măduva oaselor, megacariocitele pot să fie extrem de rare şi numărul de trombocite foarte mult diminuat.

Se pot obţine rezultate bune în tratamentul acestor turburări clinice şi hematologice prin vitaminoterapie (vitamina C şi vitamina K, dar nu acid folic şi vitamină B_{12}, care sunt şi granulocitopoietice), şi mai ales prin transfuzii abundente şi repetate sub formă de perfuzii.

Sindrome trombopenice constituţionale

Miciurin a arătat că „ereditatea este o consecinţă a concentrării influenţelor mediului extern asimilată în organism în cursul generaţiilor anterioare".

Pe de altă parte, Pavlov demonstrase că factorii fizici, familiali şi sociali ai mediului extern influenţează în permanenţă funcţiile diferitelor aparate ale organismului uman.

Starea constituţională morfologică, funcţională şi în special de reactivitate poate fi influenţată de mediul extern în toată complexitatea lui, şi aceste caractere pot fi transmise ereditar. Dar, tot Miciurin a arătat că ereditatea poate fi modificată, putându-se obţine o evoluţie „dirijată".

Există, cum am observat şi noi, trombopenii constituţionale transmise ereditar, aşa după cum sunt leucopenii sau anemii constituţionale.

Trombopenia constituţională se întâlneşte în general la copii, la adolescenţi şi la adulţi tineri, şi poate fi mai frecventă la femei. De cele

mai multe ori se asociază, în grade diferite, anemie și leucopenie cu neutropenie. Este vorba, în general, de bolnavi palizi, slabi, de tip astenic, zis uneori limfatic sau leptosom. Deseori, țesutul limfoid rinofaringean și ganglionar este excesiv desvoltat. Rezistența acestor bolnavi la acțiunea factorilor externi (toxici, infecțioși, fizici) este redusă și foarte ușor pot să apară manifestări hemoragice la nivelul mucoaselor și al pielei.

Această trombopenie constituțională poate fi ameliorată până la dispariție prin tratamente intense și susținute, igienice (cură de altitudine), dietetice (vitaminoterapie) și medicamentoase (tratamente endocrine).

In afară de trombopenia constituțională s'au descris numeroase forme de modificări trombocitare, nu cantitative, ci calitative. Ele sunt cunoscute sub numele de trombopatii.

In trombopatia constituțională descrisă de Wilebrand și Jurgens în insulele finlandeze Aaland este vorba de o diateză hemoragică ereditară. Cel mai des hemoragiile apar la sugari, în special sub formă de gingivoragii și epistaxis; la adulți, manifestările sunt mai frecvente la femei, care prezintă meno- și metroragii. Hemoragiile gastro-intestinale și urinare sunt relativ frecvente. In aceste cazuri, numărul de trombocite este normal, morfologia trombocitară deasemenea, iar trombocitele își păstrează aglutinabilitatea. Retracția chiagului se face normal, testele de fragilitate capilară sunt negative, dar timpul de sângerare este foarte prelungit.

In trombastenia descrisă de Glanzman este vorba de un sindrom hemoragic ereditar, care se întâlnește mai ales la femei; el debutează în primii ani ai vieții, prin hemoragii ale mucoaselor și ale pielei. Hematologic, numărul de trombocite este normal, însă aspectul lor este modificat. Ele rămân izolate, nu aglutinează și prezintă anizocitoză. Timpul de sângerare este prelungit și se constată iretractibilitatea chiagului. Această iretractibilitate este datorită, după Glanzman, unei producții insuficiente de retractozim de către trombocitele astenice sau bolnave.

In hematopia familială a lui Naegeli, fenomenele sunt asemănătoare cu cele din trombastenia lui Glanzman, alterația fundamentală consistând, după Naegeli, într'o turburare a aglutinabilității trombocitare.

In sfârșit, Revol a descris recent un nou tip de dismorfie trombocitară, denumită diaciclotrombopatie, caracterizată prin existența de trombocite în număr normal, dar toate de formă rotundă, cu contur regulat, și totdeauna izolate. Anomalia esențială a acestei trombopatii constituționale este tocmai lipsa de aglutinare a trombocitelor. Evoluția este totdeauna gravă și sfârșitul letal.

In sindromele hemoragice prin trombopatie constituțională., modificarea terenului prin mijloace igienice (altitudine), dietetice (vitaminoterapie) și medicamentoase (endocriniene) poate duce la ameliorarea turburărilor și dispariția hemoragiilor.

Sindrome hemoragice prin mieloză megacariocitară trombocitemică

In afară de sindromele hemoragice care apar fie în urma trombopeniei, a unei scăderi a numărului de trombocite prin unul din numeroasele mecanisme indicate, fie în urma modificărilor calitative trombocitare (trombopatie sau trombastie), există încă o categorie de sindrome hemoragice de origină trombocitară.

Scanned with OKEN Scanner

Această ultimă formă de turburări hemoragice de origină trombocitară se întâlneşte în cazurile de mieloză megacariocitară trombocitemică.

Acest tip de mieloză, similar cu mieloza leucemică sau eritremică, reprezintă o turburare hiperplazică a seriei megacariocito-trombocitare. Ea poate fi trombocitemică, subtrombocitemică sau atrombocitemică, după cum mielozele sunt leucemice, sub- sau aleucemice.

Primele cazuri de mieloză megacariocitară atrombocitemică sau trombocitemică au fost descrise relativ recent. Cele mai multe şi cele mai vechi dintre aceste observaţii au fost de mieloză megacariocitară atrombocitemică, cum au fost, de exemplu, cele două publicate de I. Dubinscaia. Ulterior au fost publicate şi cazuri de mieloză trombocitemică în care cifra trombocitelor în sângele periferic atingea, în cele două cazuri ale lui Arinchin, 2 000 000 şi 2 500 000 elemente pe mm³, iar în măduva oaselor proporţia de megacariocite ajungea până la 40% în loc de 0,2%.

In general, aceste cazuri survin la adulţi; debutul este insidios, iar în perioada de stare bolnavul prezintă astenie, paloare accentuată, splenomegalie marcată şi uşoară hepatomegalie.

Hematologic, există anemie în jurul a 2 000 000 globule roşii pe mm³ uneori cu eritroblastoză, cu uşoară leucocitoză, în jurul a 20 000 elemente pe mm³ şi, eventual, deviaţia la stânga a formulei. Numărul de trombocite este normal, uşor crescut sau foarte mult sporit, apărând numeroase forme tinere trombocitare.

Cu toată această creştere enormă de trombocite, şi mai ales în aceste cazuri, bolnavii prezintă turburări hemoragice, uneori foarte intense. Timpul de sângerare este prelungit, iar chiagul este deseori iretractil.

Noi înşine am studiat amănunţit şi am publicat două cazuri de mieloză trombocitemică, atingând cifra maximă de 1 700 000 trombocite pe mm³ în sângele periferic. Este necesar de menţionat că în ambele noastre cazuri, ca şi în altele din literatură, mieloza trombocitemică a apărut după splenectomie, practicată în cazurile noastre pentru splenomegalii foarte mari, datorită în primul caz, unei leucemii mieloide, şi în al doilea caz unei eritremii. In ambele cazuri, turburările hemoragice erau foarte intense şi, cu prilejul acestor studii, am arătat că aceste turburări erau de origină trombocitară, cu toată enorma mărire a numărului de trombocite. Trombocitele fiind însă tinere, nemature, şi complect insuficiente din punct de vedere funcţional, acţiunea lor în hemostază şi sinereză nu era realizată şi apărea sindromul hemoragic.

Manifestarea este similară cu fenomenele de insuficienţă funcţională a granulocitelor din leucemiile acute, determinând lipsa de apărare tisulară, ulceraţii şi necroze, cu toată mărirea cantitativă uneori foarte importantă a numărului de leucocite.

Dovada exactităţii acestei concepţii am avut-o când tratând bolnavele noastre cu extracte splenice, numărul de trombocite a scăzut, maturarea lor s'a efectuat şi turburările hemoragice au dispărut.

In tratamentul acestor turburări hemoragice din cursul mielozei trombocitemice sunt indicate deci extractele splenice care duc la maturarea elementelor trombocitare şi la ridicarea pragului medular, ne mai trecând în sângele periferic decât elemente mature. In al doilea rând sunt indicate transfuziile sau perfuziile de sânge conservat sau, de preferinţă, proaspăt.

Scanned with OKEN Scanner

Sindrome trombopenice prin factori mielotoxici

Am menţionat mai înainte că factorii mielotoxici care pot duce la turburări ale trombocitopoiezei medulare, cu trombopenie periferică consecutivă şi accidente hemoragice, sunt foarte numeroşi. Ei pot fi schematic împărţiţi în factori mielotoxici de origină fizică, de origină toxică propriu zisă (chimică), de origină infecţioasă şi de origină alergică.

Factorii mielotoxici de origină fizică sunt numeroşi. Poate să apară trombopenie cu accidente hemoragice, prin expunere prelungită la razele solare, ca şi în urma acţiunii prelungite sau supradozării radiului, a sărurilor radioactive, a razelor Röntgen, etc.

Aceste din urmă sindrome hemoragice sunt în special manifestări profesionale, la medicii şi personalul sanitar din laboratoarele de radiologie, sau la muncitorii din industria extractivă şi de prelucrare a substanţelor radioactive.

Trombopenia este de cele mai multe ori asociată cu leucopenie şi anemie.

In cazurile de expunere prelungită, sau cazurile de supradozare, trombopenia şi accidentele hemoragice pot fi deosebit de grave. Hemoragiile la nivelul pielei, mucoaselor, seroaselor şi viscerelor devin profuze şi neîntrerupte. Numai transfuziile abundente şi repetate pot avea uneori eficacitate, dar şi acestea sunt deseori fără rezultat.

Mai variaţi încă sunt factorii mielotoxici de origină toxică propriu zisă. Acţiunea lor se manifestă atât în intoxicaţii de origină endogenă (intoxicaţia azotemică, acidoză, etc.), cât şi în cele de origină exogenă.

In intoxicaţia cronică azotemică, trombopenia este obişnuită. Ea este precedată de anemie şi uneori leucopenie cu neutropenie. In stadiile finale ale intoxicaţiei azotemice, turburările hemoragice sunt banale, ele manifestându-se atât la nivelul pielei, prin apariţia de echimoze, cât şi la nivelul mucoaselor, epistaxisul, gingivoragiile şi hemoragiile conjunctivale fiind foarte frecvente. Este vorba însă nu numai de trombopenie, ci, şi de cele mai multe ori, şi de fragilitate capilară şi de turburări ale funcţiilor hepatice. De cele mai multe ori, aceste manifestări hemoragice nu dispar prin terapia obişnuită în sindromele hemoragice, ele neameliorându-se decât prin îmbunătăţirea funcţiilor renale şi diminuarea intoxicaţiei azotemice.

In insuficienţa hepatică ducând la toxemie hepatică şi comă, manifestările hemoragice sunt de o deosebită frecvenţă şi gravitate. Mecanismul lor este complex : trombopenie, fragilitate capilară, insuficienţă hepatică (fibrinopenie, etc.). Accidentele hemoragice sunt polimorfe şi uneori extrem de intense, apărând mari hemoragii cutanate sau subcutante, sub formă de echimoze şi hematoame, gingivoragii intense, epistaxis şi hemoragii viscerale (gastroragii, enteroragii, hematurii, hemoragii meningocerebrale). Şi aceste manifestări sunt deseori deasupra posibilităţilor terapeutice.

Intoxicaţiile medicamentoase, cu săruri arsenicale în special, pot să ducă la trombopenie şi apariţia de sindrom hemoragic frust sau foarte grav. Trombopenia se întovărăşeşte fie de anemie şi leucopenie, când atingerea este mai ales medulară, fie de fragilitate capilară sau de icter şi insuficienţă hepatică, când atingerea este mai ales hepatică, fie de toate împreună.

Scanned with OKEN Scanner

In manifestările grave ale acestei intoxicații, tratamentul trebue să fie în primul rând vitaminic (vitamina C, vitamina K, acid folic), ameliorând și funcția hepatică. Se pot adăuga perfuziile de sânge.

Acțiunea trombopenizantă a sulfamidelor se poate exercita direct asupra măduvei hematogene trombocitopoietice, sau indirect, prin inhibiția florei intestinale și a elaborării de acid folic.

Factorii infecțioși pot da naștere deasemenea la turburări hemoragice prin trombopenie, în special în infecții și septicemii hipertoxice, cu sidrarea funcțiilor medulare și a trombocitopoiezei în special. Manifestările apar mai ales când cauza este dublă, infecțioasă și toxică, sau când este vorba de organisme denutrite sau carențate.

Acțiunea mielotoxică a factorilor menționați se poate exercita fie direct asupra măduvei hematogene, fie prin sensibilizarea ei la acțiuni ulterioare ale aceloraşi factori.

Turburările hemoragice prin trombopenie de origină alergică sunt destul de frecvente. Ele se manifestă după sensibilizarea măduvei oaselor, fie la toxine microbiene, fie la toxice medicamentoase sau la toxine alimentare. Este vorba, așa dar, de două categorii de alergene, endoalergene elaborate de organism, și exoalergene aduse de alimente, medicamente, etc. In aceste cazuri, trombopenia poate fi extremă și accidentele hemoragice foarte grave. Recent am putut observa numeroase cazuri de acest fel: trombopenii de origină alergică prin sensibilizare la alergene alimentare (carne, pește, raci, etc.) sau trombopenii prin sensibilizare la medicamente (sulfamide și, în special, piramidon).

Menționăm o observație de acest fel, deosebit de caracteristică, la o bolnavă care pentru o cefalee datorită unei sinuzite frontale ignorate lua de mai mulți ani, zilnic, cantități importante de piramidon, prezentând în acelaș timp manifestări hemoragice grave, datorite unei trombopenii de origină neprecizată. Tratamentul sinuzitei cu aerosoli de penicilină a dus la dispariția cefaleei, iar suprimarea toxicului în cauză, la ameliorarea trombopeniei și dispariția accidentelor hemoragice. La această bolnavă, intradermoreacția cu o soluție de piramidon a arătat o reacție net alergică, iar administrarea de piramidon a arătat, constant, după 30 — 60′, o scădere atât a trombocitelor, cât și a leucocitelor și eritrocitelor.

In cazurile de trombopenii prin mecanism alergic, indicația esențială este în primul rând suprimarea alergenului sau alergenelor în cauză, de natură exo- sau endogenă, cu asanarea focarelor alergenice. In al doilea rând, trebue indicat un tratament adresându-se corticalității, sistemului nervos vegetativ, funcțiilor hepatice, etc., pentru ameliorarea terenului alergic. In al treilea rând, trebue făcută desensibilizarea organismului prin mijloace specifice sau nespecifice.

Sinoptic, sindromele hemoragice de origină trombocitară pot fi astfel prezentate:

Sindrome hemoragice de origină trombocitară

A. — Sindrome hemoragice trombocitare prin hiperhemoliză intrapslenică (sindrom Werlhof).

B. Sindrome hemoragice trombocitare prin turburări de regenerare trombocitară medulară;

1. de origină nervoasă { cortex / sistem vegetativ

2. de origină endocrină	splenică, foliculinică
3. de origină nutritivă	acid folic, acid pantotenic, acid ascorbic
4. de origină metaplazică	leucemii, eritremii
5. de origină constituțională	trombopenie, trombopatie, trombastenie
6. de origină trombocitemică	primitivă, secundară (după splenectomie)
7. prin factori mielotoxici	fizici, chimici, infecțioși, alergici

SINDROME HEMORAGICE DE ORIGINĂ CAPILARĂ

Cu toate că unele din sindromele hemoragice de origină capilară sunt demult cunoscute (pelioza reumatică a lui Schönlein a fost descrisă încă din 1829), studiul amănunțit, în special al fiziopatologiei acestor turburări de origină capilară, este de dată recentă, căci recente sunt și datele de morfologie capilară, ca și cele referitoare la mecanismele patogenice care determină apariția fragilității capilarelor.

Trebue spus dela început că nu există un mecanism unic în apariția acestei fragilități, ci dimpotrivă, mecanismele patogenice sunt multiple și uneori complexe.

Factorii care pot determina modificarea peretelui capilarelor cu apariția fragilității vasculare și manifestări hemoragice consecutive pot fi schematizați în felul următor:

factori nervoși	corticali, vegetativi
factori endocrini	
factori nutritivi	
factori cinstituționali și	
factori capilaro toxici	fizici, chimici, infecțioși și alergici

Morfologia capilarelor. Cercetările recente au schimbat în mare parte noțiunile clasice despre morfo-fiziologia capilarelor. S'a arătat astfel, contrar concepției vechi, că între arteriole și venule circulația nu se face numai prin vase capilare, și că acestea nu sunt simple tuburi endoteliale. S'a văzut că între arteriole și venule se găsește un vas situat axial, care a fost denumit metaarteriolă, și că atât capilarele, cât și metaarteriolele sunt înconjurate de celule netede, care sunt celule contractile ale lui Rouget. Metaarteriolele merg direct dela arteriolă la venulă și din ele pornesc adevăratele capilare, care sunt simple tuburi endoteliale și care, după ce descriu anse mai mult sau mai puțin bogate, reintră în metaarteriolă aproape de unirea sa cu venula. Capilarul prezintă, în apropierea emergenței sale din metaarteriolă, un sfincter cu fibre netede, denumit sfincter precapilar, care controlează circulația din capilare. Nu există însă sfincter la joncțiunea

eferentă a capilarului cu metaarteriola. Sfincterul precapilar se contractă fie independent, fie împreună cu arteriola.

Aceste date de morfologie arată că circulația sângelui se poate face în trei feluri: fie direct prin metaarteriolă, fără să pătrundă în rețeaua capilară, când sfincterul precapilar este contractat, fie pătrunzând în capilare și intrând astfel în contact cu țesuturile, fie trecând direct prin anastomozele arterio-venoase, ocolind deci și metaarteriola și capilarele. Circulația normală într'un țesut în repaus se face prin metaarteriole. Peretele lor contractil asigură variații ritmice de calibru care reglează debitul sanguin. Intr'un țesut în repaus, sfincterele precapilare sunt închise și predomină fazele de constricție metaarteriolară. Intermitent apar dilatări arteriolare și metaarteriolare, mărind debitul sanguin. Sfincterele precapilare se pot deschide în acest moment, rezultând o circulație capilară cu trecerea lichidelor în spațiile pericapilare. In țesuturile în stare de activitate, fazele de dilatare predomină, iar în hiperemia activă, această stare poate fi permanentă.

Observațiile asupra circulației în capilare au fost făcute prin capilaroscopie sau prin transiluminarea plămânului sau mezenterului. S'a arătat că circulația sângelui nu este regulată și nici continuă în capilare, putând fi observate, concomitent, capilare active, cu sânge circulant, capilare inactive, cu sânge care nu circulă, și capilare contractate, goale. Prin alternări ritmice, aceste stări se succed, după unii autori, la intervale variind între 2 și 5 minute. S'a mai văzut că circulația într'un capilar dat nu are sens obligatoriu unic, ci oscilant.

Cercetări histologice recente au arătat că peretele capilarelor este alcătuit dintr'un strat unic de celule endoteliale, reunite printr'o substanță-ciment, elaborată de aceste celule și permanent înnoită. Celulele endoteliului capilar sunt lungi (18 — 30 microni), foarte înguste, trebuind până la patru celule pentru a circumscrie un capilar de 14 — 16 microni, și foarte subțiri (1 — 2 microni). Ele pot să-și schimbe într'o oarecare măsură forma. Celulele endoteliale au un nucleu ovalar, cu diametrul mare în sensul axului capilarelor, iar citoplasma lor este formată din două părți: o peliculă superficială foarte fină, care după impregnare cu nitrat de argint apare delimitată cu o margine sinuoasă, și dintr'un strat profund de protoplasmă fin granulară, fuzionată cu protoplasma celulelor înconjurătoare, formând o massă sincițială. După impregnare se găsesc pete, fie în interiorul celulelor (stomate), fie între ele (stigmate). Stratul endotelial este acoperit, către lumenul capilarului, de o peliculă subțire, necelulară, formată prin absorbția proteinelor sanguine pe suprafața endoteliului. Teaca pericapilară este alcătuită din elemente ramificate, anastomozate între ele și retractile, cu toate că sunt lipsite de miofibrile. Ele sunt alungite în sensul axului capilar și sunt dotate cu proprietăți contractile și fagocitare; acestea sunt pericitele sau celulele lui Rouget.

Celulele țesutului înconjurător se modifică în contact cu capilarele, luând aspect de celule stelate și anastomozate, formând așa zisul periteliu al lui Eberth.

Studiile de histochimie au arătat că în țesutul pericapilar se găsește o substanță fundamentală, care este constituită dintr'un complex cuprinzând două feluri de substanțe chimice: o proteină puțin cunoscută și mucopolizaharide de tipuri diferite. Cel mai răspândit dintre aceste mucopolizaharide are la bază acidul hialuronic, altele, acidul condroitinsulfuric.

La microscopul electronic, soluții slabe de hialuronat de sodiu prezintă procese fibroase foarte fine, lungi și neramificate; greutatea lor moleculară este de 200 000 — 500 000. Caracteristica esențială este capacitatea lor de a se polimeriza și de a se depolimeriza cu ușurință, sub influența diverselor enzime. In stare de polimerizare accentuată, mucopolizaharidele sunt foarte vîscoase, chiar rigide; depolimerizarea lor este caracterizată printr'o scădere a vîscozității, o creștere a puterii de a fixa apa și de a fi pătrunse prin difuziune. Mucopolizaharidele joacă un rol capital în fiziologia substanței fundamentale, ele dându-i caracterul de gel. Se crede că această substanță fundamentală este elaborată sau secretată de fibroblaști.

Hormonii care acționează asupra țesutului conjunctiv (sexuali și suprarenali) intervin și controlează acțiunea enzimelor depolimerizante.

Enzimele care au calități polimerizante sunt destul de puțin cunoscute (captepsina, chinosteinele și trefonele).

Enzimele depolimerizante sunt mai bine cunoscute, în special hialuronidazele. Prin depolimerizare, ele scad vîscozitatea substanței fundamentale. In acest proces, hormonii ca foliculina, cortizonul și ACTH au un rol foarte important, pe când testosteronul, hormonul tireotrop și desoxicorticosteronul acetat activează enzime polimerizante.

Hialuronidaza este o enzimă termostabilă, solubilă în apă, alcool și acid acetic; ea este considerată ca un factor de difuziune, făcând să crească permeabilitatea capilară și pericapilară. Ea poate fi elaborată de anumiți germeni patogeni, ajutând astfel la difuziunea lor. Există însă numeroși factori care inhibă acțiunea hialuronidazelor (acidul ascorbic, salicilatul de sodiu și antihistaminele).

Cercetări recente au arătat că atât capilarele, cât și arteriolele și venulele sunt întovărășite de fascicole de fibre nervoase, formând un sincițiu nervos continuu. Aceste elemente nervoase nu au nicio terminație liberă și inervația se efectuează prin liberarea unui mediator chimic (adrenalina), ce se răspândește în spațiul perivascular, acționând astfel asupra totalității elementelor vasculare și perivasculare, care pot reacționa la această excitație.

Fiziologia capilară. Peretele capilarelor permite difuziunea gazelor, fie disolvate (0), fie în stare gazoasă. Deasemenea, cristaloidele trec libere prin peretele capilarelor în ambele direcții, rapiditatea difuziunii lor fiind în strânsă legătură cu gradul de difuziune în apă. Dimpotrivă, coloizii sunt incapabili să difuzeze prin endoteliul capilar normal. Deasemenea, substanțele cu moleculă mare, cum sunt anumiți coloranți, nu traversează peretele capilarelor, cu ajutorul lor putându-se determina volumul exact al plasmei.

S'a demonstrat că adrenalina în dozele obișnuite produce contracția atât a arteriolelor, cât și a metaarteriolelor și închide sfincterele precapilare. S'a mai susținut că ea ar deschide anastomozele arteriovenoase.

Acțiune inversă are acetilcolina, care dilată arteriolele și metaarteriolele. Histamina dilată mai ales sfincterele precapilare. Antihistaminele contractă sfincterele precapilare, dar nu au acțiune asupra arteriolelor.

S'a demonstrat recent că traumatisme minime, care produc mici hemoragii, determină imediat contracția capilarelor. Aceasta se produce, probabil, prin acțiunea sistemului nervos adrenergic; s'a arătat marea

sensibilitate a arteriolelor, metaarteriolelor şi sfincterelor precapilare la doze mici de adrenalină. Când metaarteriolele şi sfincterele precapilare sunt închise, se pot produce deschiderea anastomozelor arterio-venoase şi un reflux sanguin în capilare, prin extremitatea lor venulară, care nu este protejată de sfincter.

In stările de şoc se produce o dilatare uneori accentuată a arteriolelor, care nu se mai contractă şi care nu reacţionează la adrenalină. Sfincterele precapilare sunt deschise, sângele stagnând în capilar şi presiunea arterială fiind prăbuşită.

FIZIOPATOLOGIA SINDROMELOR HEMORAGICE DE ORIGINĂ CAPILARĂ

Mecanismul fiziopatologic al alterării morfo-funcţionale a peretelui capilarelor poate fi foarte diferit.

El poate fi datorit factorilor mai sus enumeraţi, adică: 1) factorilor nervoşi, corticali în primul rând, vegetativi centrali şi periferici în al doilea rând, 2) factorilor endocrinieni, 3) nutritivi, 4) constituţionali şi 5) factorilor capilarotoxici.

Este bine cunoscută influenţa pe care o are scoarţa cerebrală asupra sistemului vascular, arterial şi capilar.

Cercetările autorilor sovietici sunt, în această privinţă, fundamentale.

Pavlov a arătat influenţa sistemului nervos asupra circulaţiei încă din 1882, în legătură cu fenomenul reglării presiunii sângelui, insistând asupra mecanismului nervos cortical.

Rolul scoarţei cerebrale în menţinerea presiunii sângelui este acum demonstrat datorită cercetărilor şcolii sovietice, în special a lui Bâcov şi ale colaboratorilor săi; această reglare se face prin intermediul extero- şi interoceptorilor (baro- şi chemoceptori). Natural că tensiunea arterială este în legătură cu tonusul vaselor periferice şi capilarelor.

Dacă există hipertensiune arterială de origină corticală, prin creşterea tonusului vaselor periferice şi capilarelor (boală hipertensivă), există dimpotrivă, tot de origină corticală, şi turburări de scădere a tonusului periferic, ducând eventual la hemoragii.

In patologia umană am remarcat apariţia de manifestări hemoragice de origină capilară în legătură cu traume corticale, fără să poată fi incriminată altă patogenie, trombopenică sau de coagulare.

Sistemul nervos vegetativ central şi periferic intervine deasemenea, în mod esenţial, în menţinerea tonusului capilarelor, ca şi în apariţia fragilităţii lor. Intervin în acest sens centrii regulatori vegetativi diencefalici, zişi şi baroregulatori, şi în acelaş timp sistemul nervos vegetativ periferic, simpatic şi parasimpatic.

Este demonstrat că excitarea simpaticului, cât şi administrarea substanţelor simpaticomimetice (adrenalina, efedrina, noradrenalina) fac să crească atât tonusul, cât şi rezistenţa capilarelor, pe când, dimpotrivă, excitarea parasimpaticului şi administrarea de substanţe vagomimetice (histamină, acetilcolină) fac să scadă tonusul şi rezistenţa peretelui capilarelor.

Este ştiut, de pildă, că administrarea de adrenalină sau efedrină duce rapid la dispariţia transudatului seros din urticarie şi din edemul Quincke, şi uneori a transudatului hemoragic din purpura lui Schönlein, pe când administrarea de histamină creşte permeabilitatea peretelui capi-

Scanned with OKEN Scanner

larelor, ducând la transudat seros sau, în condiții speciale, chiar hemoragic. Este demonstrat că anumiți factori endocrinieni, prin acțiunea lor asupra peretelui capilarelor, cât și asupra gelului pericapilar, scad sau cresc rezistența acestui perete.

Cercetări recente au demonstrat că, într'o oarecare măsură, splina și extractele splenice au o acțiune capilarotoxică.

Experimental s'a demonstrat că extractele totale de splină, pe lângă modificări hematologice, produc și manifestări hemoragice prin fragilitate capilară. Ele pot acționa fie direct asupra peretelui capilar, fie indirect, prin trombopenia produsă de trombopenul splenic, dată fiind acțiunea capilarotrofică a trombocitelor. Este cert însă că bolnavii cu splenomegalie prezintă deseori teste de fragilitate capilară pozitive și frecvente hemoragii de origină capilară.

S'a demonstrat experimental că splenectomia face să crească rezistența capilarelor la animale.

Un rol mult mai important în apariția fragilității capilarelor îl joacă estrogenii naturali și artificiali, fapt care a fost dovedit experimental. Administrarea, atât la animale, cât și la om, de foliculină naturală și sintetică duce la vasodilatație periferică, uneori extrem de importantă, acțiune care este utilizată deseori în terapeutică (în boala lui Raynaud, Bürger și arterita obliterantă).

Se știe din patologia umană că stările de hiperfoliculinemie se pot întovărăși de turburări hemoragice, meno- și metroragii, hemoragii varicoase, hemoragii la nivelul pielei și seroaselor, fără să poată fi incriminat totdeauna un mecanism trombocitar; mecanismul patogenic în aceste cazuri este cel de dilatație și de fragilitate capilară.

Dimpotrivă, alți factori endocrinieni măresc tonusul și fac să crească, astfel, rezistența capilarelor.

Adrenalina a fost socotită demult ca fiind hormonul care menține tonusul capilarelor, scăzând în acest mod permeabilitatea seroasă a capilarelor și făcând să dispară permeabilitatea lor hemoragică.

Recent s'a demonstrat de mai mulți autori că nu numai adrenalina, dar și noradrenalina, precum și adrenocromul, măresc rezistența capilarelor.

Adrenocromul este unul din principalii compuși de oxidare biologică a adrenalinei. El este considerat acum ca substanța-mamă a adrenalinei sau ca promediator chimic adrenergic. Cea mai bine cunoscută acum este acțiunea sa hemostatică. Scăderea timpului de sângerare prin administrarea unor doze mici de adrenalină s'a demonstrat a fi datorită în realitate adrenocromului, care mărește rezistența capilarelor; această acțiune este prelungită, durând uneori peste 24 de ore.

S'a susținut că acțiunea adrenocromului este datorită înrudirii sale cu vitamina P.

Noradrenalina sau norepinefrina diferă de adrenalină numai prin absența unui grup N-metil. Prezența ei în organismul mamiferelor a fost demonstrată farmacologic prin acțiunea extractelor din nervi adrenergici postganglionari. S'a demonstrat recent că hormonul medulosuprarenalei corespunde la ambele substanțe simpatice, epinefrina și norepinefrina. Noradrenalina diferă de adrenalină prin acțiunea sa vasoconstrictoare, provocând o ușoară scădere a debitului cardiac, și printr'o acțiune hiperglicemiantă mult mai scăzută.

Scanned with OKEN Scanner

S'a demonstrat deasemenea că desoxicorticosteronul acetat, ca şi cortizonul, măresc tonusul capilarelor, fac să crească rezistenţa peretelui lor şi scad astfel permeabilitatea.

Vasopresina retropituitară acţionează deasemenea asupra peretelui capilarelor, făcând să crească tonusul lor prin intermediul contracţiei celulelor lui Rouget. Hipofiza anterioară, prin stimulinele medulo- şi corticotrope, intervine deasemenea în menţinerea tonusului capilar. Hormonul adrenocorticotrop (ACTH) are o acţiune netă.

Hormonii cu acţiune oarecum specifică în creşterea rezistenţei capilarelor sunt însă progesteronul şi testosteronul. Ambii sunt întrebuinţaţi în tratamentul manifestărilor hemoragice uterine, meno- şi metroragii, cât şi al celorlalte tipuri clinice de hemoragii ale pielei, mucoaselor, seroaselor şi viscerelor; ei acţionează în primul caz asupra celulelor miometriale şi, în celelalte cazuri, asupra celulelor pericapilare ale lui Rouget. Această acţiune favorabilă a fost controlată de noi în numeroase cazuri, şi publicaţii recente o confirmă.

Rolul cel mai important sau în orice caz cel mai evident în fiziopatologia peretelui capilarelor îl joacă vitaminele.

Incă din antichitate este cunoscut, după cum a arătat Efremov, scorbutul adultului. Se ştie acum că acesta constitue manifestarea majoră a avitaminozei sau hipovitaminozei C.

Acţiunea vitaminei C — antiscorbutică sau antihemoragică — în fiziopatologia capilarelor este esenţială. In lipsa ei apare diateza hemoragică scorbutică, cu toate testele de fragilitate capilară pozitive. Dombrovscaia arată că, chiar în a doua săptămână de regim scorbutigen, cobaii prezintă fragilitate a capilarelor. In avitaminoza umană, modificările apar tot atât de timpuriu.

Acţiunea protectoare asupra peretelui capilarelor este exercitată atât de acidul ascorbic, cât şi de acidul l-ascorbic, acidul dehidroascorbic şi de ascorbigen.

Actualmente se admite că vitaminele C menţin integritatea morfofuncţională a peretelui capilarelor, în primul rând protejând adrenalina de autooxidare, iar în al doilea rând, favorizând elaborarea de simpatină de către sistemul nervos adrenergic sau simpatinergic. Ele fac astfel să se menţină sau să crească tonusul, cât şi rezistenţa peretelui capilarelor.

Recent s'a susţinut deasemenea că vitaminele C inhibă activitatea hialuronidazelor, protejând astfel gelul pericapilar format de acidul hialuronic şi împiedicând în acest mod permeabilizarea şi creşterea fragilităţii peretelui capilarelor.

S'a arătat recent că rolul primordial în fiziopatologia capilarelor îl are vitamina P, zisă de permeabilitate. Aceasta este, precum se ştie, un amestec de mai mulţi heterozizi ai polifenolilor aparţinând flavonelor. Cei mai importanţi sunt rutina, esculina, hesperidina, eriodictiolul şi quercitina. Unii autori au susţinut că epicatecholul este cel mai activ.

Acţiunea vitaminei P se manifestă prin aceea că protejează adrenalina împotriva autooxidării, contribuind astfel la menţinerea tonusului vaselor capilare, prin prelungirea acţiunii adrenalinei. Se consideră că vitamina P frenează degradarea simpatinei în organism.

Se admite, pe de altă parte, că vitaminele P ar excita terminaţiile sistemului nervos vegetativ adrenergic şi ar creşte elaborarea de simpatină. Aceasta, exercitându-şi acţiunea asupra peretelui vaselor capilare,

Scanned with OKEN Scanner

face să le crească tonusul, să le crească rezistența și să scadă, în consecință, permeabilitatea și fragilitatea lor.

Cercetări și mai recente au arătat că acțiunea protectoare a grupului de vitamine P asupra peretelui capilarelor se exercită și datorită faptului că atât rutina, cât și esculina inhibă difuziunea hialuronidazelor și acțiunea lor asupra acidului hialuronic din gelul sau teaca pericapilară. Gorev și Smirnova-Zancova au arătat că teaca pericapilară și țesutul conjunctiv precapilar conțin acid hialuronic, asupra căruia vitamina P are un efect stabilizator.

Vitaminele P produc, deci, prin aceste mecanisme diferite, o scădere a permeabilității seroase și hematice a capilarelor. In hipovitaminoza P, această dublă permeabilitate crește, apărând fragilitatea capilarelor, care se poate remedia prin administrare de rutină sau esculină.

La aceste două vitamine cu acțiune bine cunoscută asupra peretelui capilarelor se poate adăuga și acțiunea vitaminei E.

Se știe că sunt trei vitamine E : α, β și γ — tocoferol și că acestea, în afară de acțiunea lor favorabilă în tratamentul sterilității, au și o influență asupra sistemului neuro-muscular. Acțiunea lor s'ar exercita prin stimularea glicogenopexiei musculare și protejarea vitaminei C. Vitamina E a fost folosită în ultimul timp, cu eficacitate, în tratamentul sindromelor hemoragice datorite alterării peretelui capilarelor; cu doze mari (50 — 150 mg zilnic) se obțin rezultate importante. In aceste cazuri, acțiunea vitaminei E se exercită fie direct, crescând rezistența capilarelor, fie indirect, inhibând foliculina, care crește fragilitatea peretelui capilarelor. Și noi am obținut rezultate bune prin întrebuințarea vitaminei E în tratamentul manifestărilor hemoragice de origină capilară, mai ales a celor de origină hiperfoliculinică, dar și a celor de origină alergică.

S'a susținut că vitamina E își exercită acțiunea asupra celulelor lui Rouget, mărindu-le tonusul și protejând totodată vitaminele C și P.

Vitamina K nu joacă rol în fiziopatologia capilarelor.

Alte vitamine scad tonusul capilarelor, sunt vasodilatatoare și favorizează astfel apariția hemoragiilor de origină capilară. Dintre aceste vitamine face parte în primul rând vitamina PP sau acidul nicotinic, sau mai exact amida acidului nicotinic, care este forma activă. Ea are o acțiune vasodilatatoare de extremă importanță, și a fost utilizată și de noi în tratamentul spasmelor vasculare, și capilare în special, în acrocianoză și în boala lui Raynaud. Acțiunea sa este datorită, după cum a arătat profesorul Ras dela Moscova, antagonismului său cu adrenalina. Valentinovici a arătat, prin capilaroscopie, că niacinul produce stază în partea venoasă a capilarelor.

In sfârșit, vitamina B sau aneurina produce în mod corolar vasodilatație, favorizând hemoragiile capilare prin acțiunea sa de stimulare a sistemului colinergic și a sintezei colinei.

Există, deasemenea, o fragilitate de origină constituțională a peretelui capilarelor, ducând la manifestări hemoragice.

In interpretarea turburărilor hemoragice constituționale de origină capilară, concepția lui Miciurin asupra eredității, care a fost amintită mai sus este de extremă importanță, pe de o parte, pentrucă ne arată că aceste turburări pot fi consecința influenței diferiților factori din mediul exterior, modificările putând fi cumulate și eventual transmise ereditar, iar pe de altă parte pentrucă ne indică, contrar concepțiilor vechi, că aceste tur-

Scanned with OKEN Scanner

burări pot fi modificate prin tratament. Factorii care intervin în determinarea fragilităţii capilarelor care devine constituţională şi se transmite ereditar pot fi : fizici, cosmobiologici (climat, lumină, căldură, altitudine), alimentari, igienici, sociali.

In această categorie de turburări hemoragice constituţionale de origină capilară sunt cuprinse angiomatoza sau telangiectazia hemoragică ereditară (boala lui Rendu-Osler), purpura simplă ereditară (boala lui Davis), precum şi hemoragioza constituţională (boala lui Mas y Magro).

In afară de aceste manifestări majore, există deseori manifestări minore sau fruste constituţionale, care sunt latente, dar care se evidenţiază rapid în cazul existenţei unor carenţe alimentare şi vitaminice, a unor factori toxici, infecţioşi, alergici, uneori minimi, precum şi în cazul unor traume neuropsihice, uneori reduse. Deseori am avut ocazia să observăm importanţa acestui factor constituţional sub aspectul apariţiei, la unii indivizi, a hemoragiilor de origină capilară sub influenţa unor factori capilarotoxici de importanţă redusă, care la alţi indivizi nu determinau manifestări hemoragice.

In afară de factorii studiaţi (nervoşi, endocrinieni, nutritivi şi constituţionali) care prin echilibrul lor menţin echilibrul morfo-funcţional al peretelui capilarelor şi care prin modificarea lor determină manifestări hemoragice de origină capilară, există şi alţi numeroşi factori cu acţiune capilarotoxică, ducând la alterarea morfologică şi funcţională a peretelui capilarelor.

Aceştia sunt, în majoritate, de origină exogenă, dar pot fi şi endogeni (de origină toxică sau alergică) şi pot fi clasificaţi schematic în :

— factori fizici,
— factori chimici,
— factori infecţioşi,
— factori alergici.

Factorii fizici pot să producă modificări ale capilarelor mergând dela hiperemie până la apariţia de leziuni capilare cu transudate seroase sau hemoragice. Este vorba, fie de căldură sau frig, fie de razele solare, fie de iradiaţii artificiale.

Alterarea peretelui capilarelor cu apariţia fragilităţii lor poate să fie deseori consecinţa acţiunii unor factori capilarotoxici de origină profesională sau medicamentoasă (iod, chinină, mercur şi săruri mercuriale, bismut). Aceeaşi acţiune o au şi veninul de viperă, de crotal, şi chiar, în anumite cazuri, veninul de viespe sau alte insecte.

Fragilitatea capilară cu manifestări hemoragice apare şi sub acţiunea factorilor infecţioşi capilarotoxici, endoteliul şi teaca pericapilară putând fi mai mult sau mai puţin alterate. Se găseşte această fragilitate capilară mai ales în cursul septicemiilor meningococice, streptococice acute sau lente, în tifosul exantematic, în scarlatină, febră tifoidă, variolă. Uneori, leziunile capilarelor sunt extrem de intense, ducând atât la alterarea endoteliului, cât şi la apariţia de noduli proliferativi pericapilari şi de hemoragii perivasculare, cum am descris şi noi în numeroase cazuri de tifos exantematic. In septicemia cu meningococ poate să apară uneori o formă rapid letală de purpură de origină capilară, cunoscută sub numele de sindromul lui Waterhouse-Friedericsen.

Uneori, alterarea peretelui capilarelor şi apariţia hemoragiilor de origină capilară pot fi consecinţa unor manifestări de origină alergică.

Scanned with OKEN Scanner

prin sensibilizare la alergene diferite, de origină externă (exoalergene) sau de origină internă (endoalergene).

Acest fel de manifestări hemoragice pot fi în legătură cu sensibilizarea profesională sau medicamentoasă la diferite substanțe (barbiturice, piramidon, arsenic) sau la substanțe de origină alimentară. In ultimul timp au fost observate și de noi numeroase cazuri de sensibilizare a capilarelor, cu manifestări alergice hemoragice după manipularea sau utilizarea de antibiotice (streptomicină în special, penicilină uleioasă sau sulfamide). Alteori, manifestarea alergică este consecința sensibilizării față de toxine microbiene din focare infecțioase banale (amigdaliene, sinuzale, dentare, genitale) sau specifice (tuberculoză, sifilis).

Aceste manifestări hemoragice de origină alergică, datorită exo- sau endoalergenelor, realizează în patologia umană două sindrome, cunoscute sub numele de sindromele lui Schönlein și cel al lui Henoch.

FORME CLINICE

Sindrome de natură neurogenă

Există, în mod evident, turburări hemoragice prin fragilitate sau prin ruptură a capilarelor, prin mecanism neurogen. Scoarța intervine fie prin intermediul unor reflexe cortico-viscerale, fie în urma instalării unei boli hipertensive, care evidențiază o fragilitate capilară frustă sau latentă.

Aceste manifestări hemoragice capilare neurogene se întâlnesc relativ frecvent, mai ales sub influența traumelor psihice. Noi înșine am văzut apariția de turburări vaso-neurotice periferice de origină corticală, cu apariția de urticarie sau de edem Quincke, întovărășite uneori și de permeabilitate hemoragică, cedând numai sub influența unui tratament care se adresează sistemului nervos.

Boala hipertensivă de origină neurogenă este banală. Deseori crizele hipertensive se întovărășesc, datorită unei fragilități relative a capilarelor, de hemoragii la nivelul pielei, mucoaselor, seroaselor și viscerelor.

In aceste cazuri, tratamentul cel mai indicat este cel patogenic, care suprimă de cele mai multe ori apariția manifestărilor capilare periferice.

Sindrome de origină endocriniană

Turburările hemoragice datorite alterării peretelui capilarelor și scăderii rezistenței lor prin modificări endocrine sunt destul de frecvente.

Ele sunt deseori în legătură cu funcția endocrină a splinei și se observă în cazurile de splenomegalie zise cu hipersplenism. Ele întovărășesc splenomegaliile de origină malarică, mai rar luetică, splenomegaliile din boala lui Banti, cât și spenomegaliile din ciroza lui Laënnec și din ciroza pigmentară cu diabet bronzat.

După cum am mai menționat, s'a dovedit experimental că extractele splenice, pe lângă acțiunea lor asupra măduvei oaselor, a megacariocitelor și trombocitelor, acționează și direct asupra peretelui capilarelor, crescându-i friabilitatea.

Clinic, este știut că, de cele mai multe ori în cursul splenomegaliilor de tipurile menționate mai sus, testele de fragilitate capilară sunt

pozitive și că apar deseori telangiectazii și manifestări hemoragice la nivelul pielei (peteșii și echimoze), la nivelul mucoaselor (gingivoragii) și seroaselor (hemoragii peritoneale), cât și la nivelul viscerelor (gastro-,enteroragii, hematurii).

In unele cazuri, splenectomia duce la dispariția acestor manifestări de fragilitate capilară. In afară de tratamentul chirurgical, se indică administrarea în special de vitamine capilarotrofice (vitaminele C, P și E) asociate deseori cu extracte testiculare. Acțiunea acestora din urmă este remarcabilă, întrebuințarea lor fiind justificată și de faptul că în aceste cazuri de splenomegalii de origină diferită există, cum am arătat și noi, turburări de infantilism regresiv cu atrofia gonadelor.

Mult mai frecvente sunt manifestările hemoragice datorite unei fragilități a capilarelor de origină ovariană, prin hipersecreție de foliculină.

Se știe că hipersecreția de foliculină se asociază de cele mai multe ori cu hiposecreția de luteină și cu diferitele manifestări ale acesteia, între care apariția de hipermenoree și adesea meno- și metroragii. Când, ca o consecință a hipersecreției de foliculină, apare și miomatoza uterină sau miomul, hemoragiile din sfera genitală sunt și mai accentuate. Ele se pot întovărăși de manifestări hemoragice ale pielei, mucoaselor sau viscerelor. Fragilitatea capilarelor în aceste cazuri este destul de evidentă și se manifestă, atât prin testele specifice, cât și clinic, prin existența de varice sau varicozități ale membrelor inferioare.

Tratamentul cel mai potrivit al acestor hemoragii genitale sau extragenitale, datorite unei fragilități crescute a capilarelor prin hipersecreție de foliculină, este administrarea unor doze importante de extracte de corp galben sau de progesteron, și de extracte testiculare sau testosteron.

Uneori se pot obține rezultate foarte bune, cum am văzut și noi în mai multe cazuri, nu prin injecții, ci prin implantarea subcutanată de tablete de progesteron sau testosteron în cantități variabile, ducând astfel la restabilirea echilibrului hormonal. Este demonstrat că acești doi hormoni fac să crească rezistența capilarelor și ameliorează sau fac să dispară hemoragiile.

In unele cazuri se pot pune indicații chirurgicale de histerectomie și de castrare prin ovariectomie, suprimând astfel secreția nocivă de foliculină. Castrarea se poate face și prin radioterapie.

In afară de aceste turburări prin hipersecreție de foliculină se întâlnesc, relativ frecvent în ultimul timp, accidente hemoragice datorite estrogenilor naturali sau sintetici, care se întrebuințează abuziv, atât în tratamentul insuficienței ovariene și al turburărilor din climacteriu, cât și în terapeutica unor afecțiuni cardio-vasculare (hipertensiune arterială, spasme vasculare sau arterite obliterante, turburări vasculare periferice) la ambele sexe, și în cancerul de prostată.

Hemoragiile se produc mai ales la nivelul pielei, sub formă de echimoze sau de hematoame subcutanate, la nivelul mucoaselor (hemoragii conjunctivale, epistaxis) sau la nivelul seroaselor și viscerelor.

Estrogenii acționează printr'un dublu mecanism: pe de o parte, și cel mai adesea, prin inhibiție medulară cu trombopenie, și pe de altă parte, prin creșterea fragilității peretelui capilarelor. Mecanismele pot fi asociate, sau poate să apară numai fragilitate capilară, în raport cu starea constituțională vasculară a bolnavilor.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul cel mai eficace constă în administrarea, pe de o parte, a unor doze mari de testosteron şi progesteron, iar pe de altă parte, de vitamine capilarotrofice.

Sindrome de natură carenţială

In această categorie de turburări hemoragice, manifestarea majoră este datorită carenţei de vitamină C, realizând în patologie scorbutul.

Scorbutul este cunoscut încă din antichitate. Din descrierile istoricului Pliniu reiese că legiunile romane de sub comanda lui Cezar sufereau de această afecţiune, pe care mai târziu Oleus Magnus a descris-o sub numele de boala de lagăr. In timpul războiului din Crimeea, cazurile de scorbut în armata anglo-franceză au fost destul de numeroase.

Scorbutul a fost cunoscut şi sub numele de boala navigatorilor. Echipajele conduse de Vasco de Gama şi de Magellan, ca şi cel al navigatorului rus Behring, au fost decimate de scorbut; Behring însuşi a murit de această boală în Camciatca. Alţi navigatori au găsit remediul bolii în ingerarea de ace de pin, de ceai de ace de pin sau de suc de lămâie,

Scorbutul este consecinţa unei carenţe mai mult sau mai puţin îndelungate de vitamina C. El este caracterizat, în special, prin alterările capilarelor şi prin apariţia gingivitei scorbutice.

Prima manifestare este, după cum arată şi Dombrovscaia, o gingivită proliferativă, urmată de stomatită ulceroasă, întovărăşită de sialoree şi căderea dinţilor. Concomitent apar hemoragii la nivelul pielei, sub formă de peteşii sau echimoze. Peteşiile sunt localizate mai ales pe gambe, şi anume, în jurul foliculilor piloşi. Uneori apar hemoragii şi hematoame în pereţii vaselor, sub periost şi intraarticular.

Avitaminoza C duce la grave turburări în funcţia capilarelor. S'a arătat că nu numai rezistenţa capilarelor este foarte scăzută, dar şi morfologia lor este modificată, ele apărând mai alungite şi înconjurate de hemoragii. Examenul capilaroscopic este foarte caracteristic şi modificările retrocedează rapid în urma tratamentului cu vitamina C.

Dombrovscaia a arătat că fenomenele de carenţă în vitamina C din scorbut evoluează pe fondul unei distrofii şi disergii generale a organismului. In clinica de pediatrie a Institutului de Medicină din Moscova s'a observat că fenomenele de diateză hemoragică secundară (peteşii, stomatită, gingivită) apăreau mai intense în cazurile în care exista o scădere concomitentă a proteinemiei, a calciului sanguin, a colesterolemiei şi a protrombinemiei. S'a arătat că aceste deficite influenţează permeabilitatea pereţilor capilarelor. După Cernoruţchi scorbutul este o polihipovitaminoză cu predominanţa hipovitaminozei C, evoluând pe fondul unei carenţe proteinice. In stabilirea tratamentului trebue să se ţină seama de acest fapt.

Experienţa medicilor din Leningrad a arătat importanţa proteinelor plasmatice în metabolismul vitaminei C.

După Maslov, vitamina C există în organism sub două forme funcţionale: una activă şi alta inactivă; în scorbut poate să existe un nivel suficient de vitamină C în sânge, dar se produce, fie creşterea oxidării şi trecerii ei într'o formă ireversibilă, fie incapacitatea ţesuturilor de a o utiliza, adică o scădere a metabolismului tisular.

La sugari, scorbutul ia aspectul unei forme clinice speciale, denumită boala lui Moeller-Barlow. Ea apare la copii în vârstă de 4 luni până

la 2 ani și este caracterizată prin tumefieri dureroase ale diafizelor și stare subfebrilă. In cazuri grave apar hemoragii în regiunile condro-costale, la nivelul oaselor craniene, oaselor feței și orbitei și, în sfârșit, erupții purpurice. Radiologic se constată o osteoporoză generalizată și existența de hematoame subperiostale.

S'a descris asocierea scorbutului infantil cu rahitismul, și de aceea unii autori sovietici consideră că boala lui Moeller-Barlow este datorită unei avitaminoze concomitente C și D.

Deseori această boală apare la copii alimentați artificial, în special cu lapte pasteurizat, sau în urma unei alimentații deficiente, cum s'a observat în cursul primului război mondial în Germania, când cazurile de scorbut infantil au fost extrem de numeroase.

Tratamentul scorbutului adultului sau al copilului se face în mod obișnuit prin administrarea unor doze importante de vitamină C pe cale enterală sau parenterală, și prin instituirea unei diete bogate în alimente care conțin vitamina C. Tratamentul poate fi conceput însă mai complect, în sensul arătat de autorii sovietici, adică incluzând în dietoterapie toți factorii nutritivi deficitari (calciu, proteine, colesterol).

In afară de manifestarea majoră, care este scorbutul, deseori apar în patologia umană, atât la copii și adolescenți, dar mai ales la adulți și bătrâni, manifestări fruste de fragilitate capilară, caracterizate prin gingivoragii la cele mai ușoare traumatisme, cu sau fără gingivită proliferativă, sau prin apariția de echimoze cutanate la traumatisme minore sau nedecelabile. Aceste manifestări se întovărășesc cu teste pozitive de fragilitate capilară. Manifestările sunt deseori în legătură cu o carență ușoară de vitamina C, sau cu o carență secundară, datorită imposibilității utilizării vitaminei C, din cauza unor turburări gastrice (anaclorhidrie, gastrită cronică, achilie, neoplasm gastric, gastrectomie), a unor turburări hepatice, sau a unor turburări funcționale ale sistemului reticulo-histiocitar. Ele pot fi consecința, cum au arătat autorii sovietici, și a unor carențe concomitente de proteine, cum se întâmplă la cașectici, bătrâni sau senili.

Manifestările hemoragice prin fragilitate capilară datorită carenței de vitamină P sunt clinic mai puțin importante și mai puțin evidente. In patologia umană carența de vitamina P se manifestă în special prin creșterea permeabilității seroase a peretelui capilarelor, manifestările hemoragice fiind mult mai rare. In aceste manifestări, administrarea de vitamină P, singură sau asociată cu vitamina C, dă rezultate de multe ori spectaculare.

In ultimul timp s'a întrebuințat cu deosebit succes vitamina P sub formă de rutină, în tratamentul hemoragiilor prin fragilitate capilară sau pentru prevenirea acestora, în cazurile de hipertensiune arterială și de diabet zaharat. Examenele repetate de fund de ochi au arătat deseori ameliorarea turburărilor vaselor retiniene sub influența acestui tratament.

Manifestările hemoragice prin fragilitate capilară datorită carenței de vitamină E sunt frecvente, mai ales la femei.

Ele apar în urma unei carențe primitive, prin lipsă de aport alimentar de vitamină E sau, după cum am remarcat deseori, prin carență secundară, în cazurile de insuficiență hepatică latentă dar îndelungată, căci vitamina E fiind liposolubilă, funcția hepatică joacă un rol esențial în metabolismul său.

Scanned with OKEN Scanner

In aceste cazuri apar atât hemoragii uterine, meno- şi metroragii, cât şi hemoragii cutanate, mai ales sub formă de echimoze, după traumatisme minime. Testele de fragilitate sunt deseori net pozitive.

Administrarea vitaminei E în aceste cazuri dă rezultate foarte bune atât în carenţa primitivă, cât şi în cea secundară. In aceasta din urmă, rezultatele sunt cu atât mai favorabile cu cât se face şi tratamentul concomitent al insuficienţei hepatice.

Sindrome de origină constituţională

Cea mai frecventă şi mai importantă formă clinică de hemoragie prin fragilitate capilară constituţională este boala lui Rendu-Osler. Această boală este ereditară şi caracterizată prin existenţa de telangiectazii ale celor mai mici venule precapilare. Acestea constitue punctul de plecare al hemoragiilor.

Rendu a descris această afecţiune în 1876 sub aspectul de epistaxis familial.

Hemoragiile sunt mai ales nazale sau bucale, dar pot fi şi bronşice, esofagiene, gastrice, intestinale, renale sau genitale. Angioamele apar mai târziu decât hemoragiile, în general după vârsta de 30 de ani. Se admite însă că înaintea angioamelor macroscopice există mici angioame microscopice, la nivelul cărora, peretele fiind mai fragil, se produc hemoragii. Aceste angioame, de mărimi diferite, dela o gămălie de ac la un bob de linte, au o coloraţie roşie-viu. Localizarea lor de elecţie este la nivelul nasului, urechii, buzelor şi al toracelui. Ele rezultă din formarea unui ghem de vase capilare dilatate şi pline de sânge. S'a arătat că la nivelul acestor telangiectazii sau angioame există o netă diminuare a ţesutului elastic şi colagen, considerându-se această boală ca o afecţiune sistematizată constituţională a ţesutului de susţinere din vasele mici. Evoluţia este cronică, tinzând la agravare; hemoragiile devin mai frecvente, iar ectaziile vasculare mai numeroase.

Contrar concepţiilor vechi, tratamentul acestei afecţiuni hemoragice constituţionale nu trebue să fie pur şi simplu preventiv sau simptomatic, ci să tindă la modificarea şi ameliorarea acestei displazii vasculare hemoragice, prin mijloace igienice, dietetice şi medicamentoase.

Sindrome prin acţiunea factorilor capilarotoxici

Destul de des pot să apară manifestări hemoragice prin creşterea fragilităţii peretelui capilarelor în urma acţiunii unor factori fizici.

Sunt bine cunoscute manifestările hemoragice care apar la nivelul pielei şi al mucoaselor, după expunere îndelungată la acţiunea razelor solare. In caz de insuficienţă hepatică sau intoxicaţie pelagroasă, când porfirinemia este crescută, porfirina, pigment fotosensibil, favorizează apariţia acestor accidente.

Expunerea la frig poate duce deasemenea la alterarea peretelui capilarelor, cu apariţia de hiperpermeabilitate seroasă şi hemoragică. Sunt bine cunoscute hemoragiile după degerături.

Mult mai des se observă accidente hemoragice prin creşterea fragilităţii peretelui capilarelor, sub acţiunea nocivă a unor factori chimici. Aceste accidente se observă după intoxicaţii profesionale sau medicamen-

Scanned with OKEN Scanner

toase. Ele sunt relativ frecvente în intoxicația cu iod, care duce la vasodilatație periferică cu hiperpermeabilitate, secreție abundentă nazală, lacrimală și bronșică, și câteodată la apariția de iodide cutanate sau de hemoragii.

Accidente hemoragice prin modificări capilare se pot observa în intoxicația cu arsenic, în cursul tratamentului antisifilitic, ca și după tratamentul cu săruri de aur, în tuberculoză sau reumatism. Crisoterapia alterează în special capilarele glomerulare, producând hematurii.

Deasemenea, sărurile mercuriale pot produce deseori alterări ale capilarelor, mai ales la nivelul mucoaselor (gingivoragii, gastro- și enteroragii), dar și la nivelul viscerelor (hematurii). Accidentele hemoragice prin același mecanism au fost notate și după administrarea de chinină.

Intoxicația azotemică cronică din scleroza renală produce deseori alterări ale peretelui capilarelor. Este cunoscut faptul că bolnavii cu azotemie cronică prezintă, pe de o parte, testele de fragilitate capilară deseori intens pozitive, pe de altă parte, frecvente manifestări hemoragice la nivelul pielei, echimoze în special, și la nivelul mucoaselor și viscerelor. In aceste cazuri se obțin rezultate relativ bune prin administrarea de vitamine capilarotrofice, în special vitamina P.

In insuficiența hepatică cu toxemie care poate merge până la comă, manifestările hemoragice prin fragilitate capilară sunt extrem de frecvente și adesea foarte importante. Testele de fragilitate capilară sunt intens pozitive. Deseori numai luarea tensiunii arteriale sau aplicarea unei manșete pentru flebopuncție duce la apariția de numeroase peteșii, câteodată în pânză, pe antebrațul respectiv, iar injecțiile subcutanate sau intramusculare duc la apariția de hematoame.

Manifestările hemoragice în aceste cazuri sunt deseori impresionante. Bolnavii sunt acoperiți de echimoze recente sau vechi (roșii, vinete, albastre sau galbene), prezintă hematoame subcutanate sau intramusculare, hemoragii difuze (gingivoragii, epistaxis, hemoragii conjunctivale), precum și accidente hemoragice la nivelul seroaselor (pleură, pericard, meninge) și al viscerelor (hematemeză, melenă prin gastro-enteroragii, hematurii, metroragii).

Tratamentul nu trebue să fie numai simptomatic (vitaminoterapie), ci mai ales patogenic, acționând asupra insuficienței hepatice. Deseori însă, cu tot tratamentul, turburările hemoragice nu dispar. Trebue însă reținut faptul că mecanismul patogenic al acestor accidente este deseori complex, asociindu-se la fragilitatea capilarelor o inhibiție medulară prin trombopenie și cu turburări de coagulare prin insuficiență hepatică.

Manifestările hemoragice prin creșterea fragilității peretelui capilarelor apar deseori, în cursul infecțiilor sau al bolilor infecțioase. Ele sunt frecvente în special în infecțiile sau septicemiile hipertoxice. In septicemia cu meningococ poate să apară uneori o formă fulgerătoare de purpură de origină capilară, cunoscută sub numele de boala lui Waterhouse-Friederichsen. Deasemenea, infecțiile acute toxice cu streptococ pot să dea naștere la manifestări hemoragice la nivelul pielei, mucoaselor și viscerelor. In sfârșit, bolile infecțioase eruptive sau exantematice pot să ducă la apariția de manifestări hemoragice. Ele sunt în special intense în tifosul exantematic, exantemul putând fi peteșial sau echimotic. In cursul aceleiași boli pot să apară hemoragii la nivelul seroaselor (lichidul cefalorahidian este deseori hemoragic sau xantocromi), cât și al viscerelor. Noi înșine, în numeroase

Scanned with OKEN Scanner

examene histopatologice, am notat leziunile capilarelor, endoteliale şi pericapilare, şi apariţia de hemoragii în numeroase viscere. Şi în scarlatină pot fi observate numeroase hemoragii la nivelul pielei, mucoaselor şi viscerelor; hematuria în special este frecventă.

Manifestările hemoragice prin modificări capilare de natură alergică realizează sindromele descrise de Schönlein şi Henoch.

Schönlein a descris sindromul care-i poartă numele în anul 1839, denumindu-l pelioză reumatică. Frak i-a dat ulterior denumirea de purpură reumatoidă sau anafilactoidă.

Manifestările acute hemoragice, care apar mai ales la copii, adolescenţi şi adulţi tineri, sunt precedate de stare generală rea, cu creşterea temperaturii şi cu turburări digestive. Manifestarea caracteristică este apariţia de hemoragii sub formă de peteşii de dimensiuni diferite, dela un bob de mei la un bob de linte, localizate mai ales la nivelul membrelor inferioare şi în special al gambelor, uneori întinzându-se şi pe abdomen, pe torace şi mai adesea pe braţe şi antebraţe. Manifestările hemoragice sunt de cele mai multe ori simetrice. Erupţia peteşială dela nivelul membrelor inferioare se accentuează în ortostatism, boala fiind denumită deaceea şi purpură ortostatică. Erupţia este mai accentuată şi devine confluentă la extremităţile distale ale membrelor, pe gambe şi antebraţe, scăzând treptat către trunchi.

Formaţiunile hemoragice sunt deseori tipice. Ele au aspectul unor papule urticariene, situate de cele mai multe ori circumpilar şi deseori prezintă un aspect zis în cocardă, cu centrul clar şi periferia roşie sau roşie-brună.

Concomitent cu manifestările cutanate apar şi manifestările articulare, uneori chiar înainte. Bolnavul prezintă dureri şi tumefacţii articulare, atât la nivelul articulaţiilor mari, genunchi, gleznă, pumn, cât şi la nivelul articu'aţiilor mici, ale degetelor. La genunchi se percepe deseori şocul rotulian. Puncţia articulară arată prezenţa de lichid hemoragic. Aceste manifestări articulare sunt foarte asemănătoare cu cele de origină anafilactică sau reumatoidă şi cu cele din boala serului, ceeace a făcut să se dea bolii numele de purpură anafilactoidă.

Simptomele digestive din sindromul hemoragic de origină alergică au fost descrise în special de Henoch şi când ele predomină boala poartă numele acestuia; sindromul este caracterizat prin colici şi crize dureroase abdominale, coincizând cu crizele de erupţie purpurică. Durerile sunt uneori atroce, se întovărăşesc de meteorism abdominal şi sunt urmate de melenă. Gastro- sau enteroragia poate persista mai multe zile şi uneori devine deosebit de gravă. Ea este considerată tot ca o manifestare alergică, ca o urticarie hemoragică. Hemoragii pot să se producă şi în peritoneu; uneori apar perforaţii intestinale. Hematuriile sunt mai rare.

Din punct de vedere hematologic, boala este caracterizată pe de o parte prin prezenţa testelor de fragilitate capilară, uneori foarte intense (în special semnul stazei şi al ventuzei manometrice) şi, pe de altă parte, prin lipsa de modificări trombocitare, cantitativ şi calitativ trombocitele fiind normale. Timpul de sângerare, timpul de coagulare, timpul de protrombină şi retracţia chiagului nu sunt modificate. In general, în perioada de acalmie, numărul eritrocitelor este normal. El scade după marile hemoragii digestive, dar reparaţia se face de obicei rapid, cu reticulocitoză şi

eritroblastoză crescută. Numărul leucocitelor este normal, crescând uneori în perioada de regenerare posthemoragică.

Patogenia acestor sindrome este de natură anafilactică, prin sensibilizare la diferite alergene, care sunt de cele mai multe ori exo- şi mai rar endoalergene. S'a susţinut mai demult că rolul cel mai important revine acestora din urmă, reprezentate de toxinele bacteriene din focarele infecţioase nespecifice (dentare, amigdaliene, sinuzale, genitale) sau din infecţiile specifice (tuberculoză şi lues). In cazurile noastre, asanarea focarelor amigdaliene sau dentare nu a dat decât rezultate reduse sau tranzitorii. In schimb, noi am observat asemenea manifestări alergice după administrarea de substanţe toxice medicamentoase, cum ar fi neosalvarsanul utilizat în tratamentul sifilisului sau sulfamidele din terapeutica diverselor infecţii.

Manifestările cele mai caracteristice însă au fost observate de noi în legătură cu terapia prin antibiotice. Am observat cazuri tipice de sindrom Schönlein-Henoch după tratament cu streptomicină sau cu penicilină uleioasă. Manifestările alergice caracteristice (cutanate, articulare, abdominale) dispar rapid după suprimarea alergenului (streptomicină, penicilină, sulfamide) şi reapar dacă se reîncepe administrarea lor.

Prognosticul acestui sindrom trebue să fie rezervat. Cu tot tratamentul, manifestările persistă şi se accentuează în raport cu ortostatismul, cu frigul, cu oboseala, cu şocurile psiho-emotive şi cu excesele sau deviaţiile de dietă. Erupţiile hemoragice repetate ani de zile, mai ales la nivelul membrelor inferioare, duc la o pigmentare brună, uneori negricioasă a extremităţilor distale, uneori cuprinzând sau chiar depăşind gamba.

Tratamentul acestor sindrome este destul de complicat. Pe lângă asanarea eventualelor focare infecţioase şi desensibilizarea organismului prin vaccinoterapie, trebue făcută şi o desensibilizare generală. In acelaş timp, dată fiind apariţia erupţiilor după şocuri corticale psiho-emoţionale, acestea trebue înlăturate, scăzând în acelaş timp, prin mijloace terapeutice, excitabilitatea corticală. Când accidentele sunt în legătură cu un alergen medicamentos, suprimarea lui duce la dispariţia fenomenelor. Când este vorba de alergene alimentare, acestea trebue precizate şi suprimate sau organismul trebue desensibilizat faţă de ele. Indicaţiile igienice sunt de importanţă primordială în formele cronice, deoarece, aşa cum am mai spus, frigul, ortostatismul, oboseala, vântul, căldura accentuează manifestările hemoragice.

In sfârşit, trebue făcut şi un tratament simptomatic al fragilităţii peretelui capilarelor cu vitamine capilarotrofice (vitaminele C şi P); noi am obţinut rezultate favorabile cu vitamina E. In sfârşit, după indicaţie, se adaugă la celelalte mijloace terapeutice progesteronul sau testosteronul.

Sinoptic, sindromele hemoragice prin fragilitate capilară pot fi prezentate astfel:

Sindrome hemoragice prin fragilitate capilară

a) de natură neurogenă	cortex (sistem vegetativ	
b) de natură endocrină	splenică foliculinică	estrogeni naturali estrogeni sintetici
c) de natură carenţială	vitamina C vitamina P vitamina E	

d) de natură constituțională	telangiectazia hemoragică
e) prin factori capilaro-toxici	fizici, chimici, infecțioși și alergici

SINDROME HEMORAGICE PRIN TURBURĂRI DE COAGULARE

In afară de sindromele hemoragice prin modificări trombocitare și de cele prin creșterea fragilității peretelui capilarelor, există o a treia categorie de manifestări hemoragice, în legătură cu turburarea procesului de coagulare a sângelui.

Se știe că coagularea sângelui constitue unul din cele mai importante și în acelaș timp din cele mai complexe procese biologice. Coagularea este consecința a numeroase și complicate reacții, în parte cunoscute, în parte încă necunoscute, atât de origină enzimatică, cât și stoichiometrică.

Mecanismele patogenice ale turburărilor procesului de coagulare pot fi foarte diferite sau foarte complexe, manifestările clinice apărând tot atât de variate și de complicate.

FIZIOPATOLOGIA SINDROMELOR HEMORAGICE PRIN TURBURAREA COAGULĂRII

Studiul fiziopatologiei acestor sindrome hemoragice nu se poate face decât cunoscând fiecare fază a procesului de coagulare și analizând fiziopatologia fiecărui factor care participă la realizarea lui.

Fiziopatologia primei faze a coagulării este sub dependența complectă a celor doi factori care iau parte la determinarea acestei etape : tromboplastinogenul și tromboplastinogenaza.

Fiziopatologia tromboplastinogenului. Tromboplastinogenul este o euglobulină care se găsește în plasmă în fracțiunea I, ca și fibrogenul.

Este demonstrat acum că, în anumite condiții, cantitatea de tromboplastinogen poate fi mai mult sau mai puțin scăzută, aducând la turburări mai mult sau mai puțin grave ale coagulării.

Factorii care mențin echilibrul cantității de tromboplastinogen din plasmă sunt multipli. Atingerea lor poate să ducă, principial și practic, la modificarea tromboplastinogenemiei și la apariția de turburări ale primei faze a coagulării. Acestea se produc pentrucă nu se poate debloca tromboplastina activă în absența tromboplastinogenului, suportul inactiv, care trebue activat de factorul plachetar sau tromboplastinogenaza.

Tipul de turburare a coagulării realizat în aceste condiții este vechiul și binecunoscutul sindrom hemofilic.

Dacă factorul constituțional în apariția hemofiliei este bine cunoscut și de necontestat, este foarte probabil că scăderea tromboplastinogenului sau a globulinei antihemofilice se poate realiza și în legătură cu alți factori.

Elaborarea acestei globuline, ca și a celorlalte globuline de altfel, se face, în general, de către țesutul reticulo-endotelial, în special cel din măduva hematogenă și este sub dependența factorilor care mențin funcția acestui țesut.

Rolul sistemului nervos, al scoarței în special, este de netăgăduit. Este bine cunoscut, după cum au demonstrat autorii sovietici, rolul scoarței

în imunitate și, deci, în producerea anticorpilor care au ca suport tot o globulină (eu- sau pseudoglobulină). Este demonstrat deasemenea că în elaborarea anticorpilor și în stabilirea imunității, deci și în formarea globulinelor, joacă un rol important sistemul nervos vegetativ central și periferic. Se poate spune, deci, că scoarța și sistemul vegetativ joacă un rol și în elaborarea globulinei antihemofilice.

In elaborarea acestei globuline intervine indiscutabil și un factor nutritiv. S'a demonstrat că formarea globulinei antihemofilice depinde de aportul alimentar de azot și de anumiți aminoacizi, și în mod secundar de aportul de vitamină C, indispensabilă în general bunei funcționări a țesutului reticulo-endotelial globulinopoietic.

Factorul endocrinian joacă deasemenea un rol în elaborarea acestei globuline. Este demonstrat acum că formarea anticorpilor și a suportului lor globulinic se face de către celulele țesutului reticulo-endotelial (limfocite și plasmocite), sub influența hormonului antehipofizar corticotrop, prin intermediul suprarenalei. Se știe din clinică că insuficiența suprarenală duce la scăderea capacității de apărare a organismului. Noi am demonstrat mai demult, cu prilejul studiului unui caz de hemofilie gravă, că administrarea de foliculină duce la ameliorarea sindromului clinic și hematologic. Este foarte probabil că foliculina nu acționează direct, ci indirect, prin intermediul sistemului endrocrinian hipofizo-corticosuprarenal, care prin elaborarea de globulină antihemofilică duce la ameliorarea sindromului.

Se poate susține că factorii care inhibă țesutul reticulo-endotelial și funcțiile sale fac să scadă elaborarea globulinei antihemofilice. Este de altfel cunoscut că nenumărați factori, în afară de traumatisme, pot să ducă la agravarea turburărilor hemoragice la hemofilici. Acestea sunt, cum am văzut și noi, fie factori fizici (expunere la căldură, la razele solare), fie factori toxici (diferite substanțe medicamentoase), fie factori infecțioși, care pot influența, direct sau indirect, funcția globulinopoietică a țesutului reticulo-endotelial, determinând scăderea tromboplastinogenului și apariția manifestărilor hemoragice de tip hemofilic. Este demonstrat acum că administrarea de sânge, de plasmă, de ser sau de cantități minime de globulină antihemofilică proaspătă sau desicată, ca și administrarea unor cantități mici de foliculină, eventual de hormon corticotrop antehipofizar sau certizon, duce la ameliorarea sindromului hemoragic, prin creșterea globulinei antihemofilice.

Fiziopatologia tromboplastinogenului sau a factorului plachetar este în directă legătură cu morfo-fiziologia trombocitului tromboplastinogenaza fiind elaborată de plăcuțe. Când cantitatea sau calitatea fermentului elaborat de trombocite nu este normală, globulina specifică nu poate fi transformată în forma activă, care este tromboplastina.

Această concepție arată dece atât în hemofilie, cât și în trombopenie sau trombopatie, conversiunea protrombinei în trombină este scăzută sau absentă. Turburarea este datorită faptului că în ambele sindrome lipsește, total sau parțial, unul din cele două elemente ale primei faze a procesului de coagulare: tromboplastinogenul în hemofile și tromboplastinogenaza în trombopatiile cantitative sau calitative.

Această din urmă formă de turburare a coagulării a fost denumită pseudohemofilie. Ea poate fi în legătură, fie cu scăderea funcției trombocitare, fie cu prezența unui anticoagulant, care inhibă transformarea trom-

boplastinogenului în tromboplastină de către factorul plachetar sau tromboplastinogenază. Acest sindrom se aseamănă hemofiliei, atât prin manifestările clinice și hemoragice, cât și prin testele specifice (prelungirea timpului de coagulare cu consum maxim de protrombină în timpul formării coagulului). Ea diferă totuși de hemofilie prin faptul că este o boală căpătată, de cele mai multe ori, și se întâlnește la ambele sexe.

Patogenia pseudohemofiliei fiind în legătură cu acțiunea trombocitelor, factorii care influențează morfo-fiziologia trombocitului intervin și în apariția acestui sindrom.

Intr'un capitol anterior am arătat în amănunțime rolul pe care-l joacă atât factorii nervoși, cât și cei endocrinieni, nutritivi constituționali și mielotoxici în funcția trombocitelor. Rolul lor se poate manifesta și în această latură specială a funcției trombocitare, care este formarea de tromboplastinogenază.

Fiziologia protombinei este din cele mai complicate. Se poate spune că protrombina este, dintre factorii de coagulare, cel mai des atins prin nenumărate mecanisme patogenice.

Protrombina este elaborată de celula hepatică (Astanin). Procesul de elaborare este complex, necesitând un aport nutritiv potrivit și fiind sub dependența unei bune funcționări a parenchimului hepatic în general, și în special a secreției de catepsină, fermentul specific hepato-celular. Dar, precum se știe, procesul de formare a trombinei trebue să fie activat și activarea depinde în mod esențial de vitamina K și în mod secundar de vitamina C și de glutation.

Așa dar, modalități fiziopatologice variate, cum sunt aportul nutritiv insuficient, starea funcțională defectuoasă a ficatului și lipsa factorilor activatori ai catepsinei pot să ducă la o elaborare redusă sau nulă de protrombină, cu hipoprotrombinemie și cu turburare de coagulare consecutivă, cu manifestări hemoragice.

Există hipoprotrombinemie congenitală. Această hipoprotrombinemie poate uneori să nu intereseze întregul complex protrombinic, ci fiecare factor care constitue acest complex, existând o scădere a factorului B, a factorului A, sau a factorului labil.

Manifestările hemoragice prin lipsă de factor B și A nu se deosebesc cu nimic, nici clinic, nici biologic, de hipoprotrombinemia în general. Lipsa factorului labil, însă (factorul V, Ac-globulina), produce un sindrom hemoragic denumit parahemofilie.

Cercetări experimentale recente au demonstrat că, în aceste cazuri, turburarea de coagulare nu este în legătură cu ceilalți factori (protrombină, trombokinază, fibrinogen), ci cu acest factor special, factorul V, care a putut fi izolat de ceilalți factori cunoscuți. Injectat intravenos bolnavilor, acesta determină, după o oră, reducerea la jumătate a timpului de coagulare, care crește apoi treptat, timp de trei zile, revenind la cifra inițială.

Formarea protrombinei necesită prezența factorului V și rapiditatea acestei reacții crește proporțional cu cantitatea de factor V, acesta acționând ca o proenzimă pentru factorul VI.

Se poate spune că parahemofilia e cauzată de lipsa factorului VI din cauza absenței factorului V.

In afară de hipoprotrombinemiile constituționale, de complex protrombinic în totalitate, sau de factor V în special, există deseori hipoprotrombinemii de origină nervoasă, nutritivă, endocriniană, și mai ales prin

acţiunea unor factori toxici, care duc la scăderea elaborarii protrombinei. Acţiunea sistemului nervos, atât a scoarţei, cât şi a sistemului nervos vegetativ central şi periferic asupra funcţiilor hepatice, este bine cunoscută. Turburarea funcţiei hepatice, prin acest mecanism, poate să influenţeze nu numai elaborarea de protrombină, dar şi metabolismul precursorilor protrombinei, precum şi metabolismul vitaminei K sau al celorlalţi factori care activează catepsina hepatică, vitamina C şi glutationul. Traumele psihic determină hipoprotrombinemie cu prelungirea timpului de coagulare şi a timpului de protrombină şi cu apariţia de manifestări hemoragice, mai ales la indivizi cu teren „pregătit", constituţional sau căpătat.

Factorul nutritiv este de importanţa primordială în apariţia hipoprotrombinemiei. El este în legătură cu carenţa a două categorii de factori: o primă categorie, care intervine direct, constituită de precursorii protrombinei, şi o a doua categorie, care intervine indirect, influenţând metabolismul protrombinei (vitamina K, vitamina C şi glutationul).

Precursorii de origină nutritivă ai protrombinei sunt cunoscuţi. Protrombina este o glucoproteină, care conţine în forma cea mai pură 14,49% azot, 10% tirozină, triptofan, sulf şi glucozamină. Este indispensabil deci pentru elaborarea sa, ca alimentaţia să aducă aceşti precursori, şi în special aminoacizii esenţiali, tirozină şi triptofan, pe care organismul nu poate să-i sintetizeze. Cum am notat şi noi, în marile carenţe de proteine de origini diferite (primitive prin lipsa de aport sau secundare prin incapacitate de utilizare, sau pierderi pe cale urinară sau enterală) poate să apară hipoprotrombinemie cu creşterea timpului de coagulare şi manifestări hemoragice.

De cele mai multe ori însă apare hipoprotrombinemie nu datorită carenţei de precursori azotaţi, ci prin lipsa factorilor nutritivi care intervin în metabolismul protrombinei, prin activarea catepsinei hepato-celulare (vitamina K, vitamina C şi glutationul).

Mecanismele hipo- sau avitaminozei K sunt extrem de complexe. Rareori apare hipo- sau avitaminoză K prin carenţă primitivă sau lipsă de aport alimentar. Ea apare numai la nou născut, la care flora intestinală nu este desvoltată pentru a realiza sinteza în organism a vitaminei K. Aportul alimentar aduce vitamina K_1 de origină vegetală şi vitamina K_2 de origină animală. Vitamina elaborată de flora intestinală, în special colibacilară, a fost denumită de unii autori sovietici vitamina K_3.

Carenţa secundară este datorită incapacităţii de resorbţie a vitaminei K. Resorbţia nefăcându-se decât în prezenţa bilei şi a sărurilor biliare (vitamina K este liposolubilă), ori de câte ori nu există bilă în intestin, ca în icterul mecanic cronic şi în fistulele biliare, se produce avitaminoză K, cu hipoprotrombinemie şi manifestări hemoragice, mai ales la nivelul tubului digestiv şi al pielei. In general, la icterici se produce o absorbţie insuficientă de vitamină K, prin absenţa sărurilor biliare în intestin. Administrarea de săruri biliare în aceste cazuri ameliorează rapid simptomele clinice şi hematologice de hipovitaminoză K.

Este demonstrat deasemenea că lipsa de utilizare sau pierderea de vitamină K se poate produce şi prin alte mecanisme. La bolnavii cu constipaţie, uleiul de parafină administrat îndelungat poate să antreneze vitamina K şi să producă astfel turburări în sinteza protrombinei prin mecanismul indicat. Pierderi de vitamină K pot să apară şi atunci când tranzitul intestinal este foarte accelerat, ca în colite, diaree cronice, sprue,

Scanned with OKEN Scanner

boala celiacă, polipoza intestinală, rezecţii intestinale sau chiar în insuficienţa pancreatică cu steatoree şi steatoreea din ariboflavinoză.

In sfârşit, există încă un mecanism care poate realiza carenţa secundară de vitamină K : inhibarea florei intestinale care sintetizează vitamina K. Este demonstrat actualmente că deseori apar hipoprotrombinemii cu manifestările hemoragice consecutive, prin inhibarea florei intestinale, după administrarea sulfamidelor, în special a celor neresorbabile, cum sunt sulfaguanidina, a cărei resorbţie este de 30% şi formosulfamida, a cărei rezorbţie este numai de 5%. Este demonstrat deasemenea că accidentele hemoragice notate în cursul unor tratamente salicilice intensive şi îndelungate nu sunt datorite unei atingeri hepatice sau unei stări de acidoză, ci aceluiaş mecanism de inhibiţie a florei intestinale, deci de împiedicare a sintezei vitaminei K şi, consecutiv, a elaborării de protrombină.

Se ştie că vitamina C joacă un rol adjuvant în sinteza protrombinei, catepsina hepatică fiind activată şi de această vitamină. Carenţa primitivă prin lipsă de aport, sau secundară prin lipsă de utilizare a vitaminei C, poate să ducă la hipoprotrombinemie, cu manifestări hemoragice.

In sfârşit, hipoprotrombinemia poate să apară în urma acţiunii unor factori toxici. Aceştia pot să fie de două categorii : hepatotoxici, ducând la alterarea celulei hepatice şi a funcţiilor sale enzimatice, cu incapacitate de sinteză a protrombinei, şi factori toxici antagonişti ai vitaminei K, cum sunt heparina şi dicumarolul.

Se ştie că intoxicaţiile hepatice, atât experimentale, cât şi elinice, prin fosfor, cloroform sau arsenic, se întovărăşesc de o scădere uneori foarte importantă a protrombinei, datorită alterării parenchimului hepatic. Aceste turburări apar la adulţi în legătură cu intoxicaţii medicamentoase sau profesionale, iar la sugari şi copii în legătură cu diferite toxicoze. In cirozele atrofice de tip Laennec, ca şi în cele de tip Banti, sau chiar în cirozele cardiace, se pot întâlni manifestări de acelaş fel, datorite insuficienţei hepatice.

Cum am spus, manifestări hemoragice prin scăderea protrombinei pot să apară după intoxicaţia cu heparină sau dicumarol.

Heparina este cel mai puternic anticoagulant ; 1 mg heparină de bou menţine fluizi la temperatura camerei 20 cm^3 de sânge.

Injectată intravenos, ea are o acţiune imediată dar trecătoare, în raport cu doza injectată. Administrată pe cale bucală, ea este inactivată de fermenţii digestivi.

Heparinemia normală este minimă, existând numai 60 unităţi Hewell pe litru, pe când în plămân există 2 200. In stare patologică, heparinemia poate să crească, sângele devenind hipo- sau incoagulabil.

Heparina nu este o substanţă unică bine definită, ci este un amestec de esteri sulfaţi, care diferă prin gradul lor de polimerizare şi prin numărul şi poziţia grupelor sulfurice, activitatea anticoagulantă fiind în funcţie de gradul de polimerizare şi de esterificare. Preparatele de heparină conţin o moleculă de amino-glucid, glucozamină, pentru o moleculă de acid glicuronic ; acest complex formează un dizaharid-mucoitina ; heparina este un polizaharid cu greutate moleculară ridicată, rezultat din polimerizarea esterilor polisulfurici de mucoitină (mucoitina esterificată de acidul sulfuric).

Heparina sintetică se prezintă sub forma unei pulberi albe-gălbui, solubilă în apă, suportând ebuliţia şi sterilizarea la 170°.

Scanned with OKEN Scanner

S'au arătat relaţiile care există între bogăţia în mastocite şi conţinutul în heparină al ţesuturilor. Se admite că granulaţiile metacromatice ale mastocitelor sunt constituite din heparină; pentrucă histologic mastocitele se găsesc în jurul capilarelor se admite acţiunea lor şi a heparinei în menţinerea fluidităţii sângelui circulant, iar vascularizarea bogată a ficatului şi plămânului explică cantitatea mare de heparină pe care o conţin aceste organe.

Cum am observat şi noi în ultimul timp, în leucemiile în care se găseşte o mare cantitate de mastocite există turburări de coagulare cu apariţia unui sindrom hemoragic, acestea scăzând după transfuzii.

Se admite ca în unele turburări hepatice, în special în cele cu producere accentuată de heparină, aceasta este pusă la dispoziţia măduvei oaselor şi a ţesuturilor unde se află depozitată în mastocite.

S'a demonstrat că în cursul şocurilor anafilactice se pune în libertate o cantitate importantă de heparină, ea fiind în aceste cazuri de origină hepatică. Excluderea circulatorie a ficatului împiedică apariţia hiperheparinemiei şi a incoagulabilităţii sângelui.

Sărurile biliare, curara, extractul de vîsc, uneori atropina şi morfina, duc la creşterea heparinemiei şi la apariţia de turburări hemoragice. Aceste turburări sunt în legătură cu heparina, dispărând după administrare de protamină.

S'a susţinut că există deasemenea hiperheparinemie în leucemiile acute şi după tratamente cu iperită.

Acţiunea heparinei este dublă: ea inhibă activarea protrombinei şi împiedică transformarea fibrinogenului în fibrină.

Heparina nu este deci ea însăşi un anticoagulant, ci împiedică activarea protrombinei şi se opune acţiunii trombinei.

Pentru acţiunea sa anticoagulantă a fost utilizată în trombozele postoperatorii, ca medicaţie profilactică şi curativă în chirurgia vasculară, în trombozele coroneriene şi, uneori, în gangrenele posttraumatice, diabetice şi în cele consecutive degerăturilor.

După intoxicaţia cu dicumarină sau dicumarol pot să apară frecvente şi uneori foarte grave manifestări hemoragice prin scăderea protrombinei. Primele observaţii au fost făcute în medicina veterinară, când s'a constatat, după alimentaţia cu lucernă mucegăită, apariţia de manifestări hemoragice, deseori mortale, cu scăderea protrombinemiei sub 3%. Studiul acestor cazuri a dus la izolarea principiului activ, la identificarea şi sinteza sa.

Dicumarolul este din punct de vedere chimic 3,3-metilen, bis (4-hidroxicumarina); se prezintă ca o pulbere albă cristalizată, insolubilă în apă şi solvenţi organici, dar solubilă în alcaline, cu care formează săruri injectabile. El este sintetizat de ciuperci din cumarină care se găseşte normal pe plante.

Dicumarolul determină o hipoprotrombinemie, prin blocarea sintezei protrombinei la nivelul ficatului (şi nu acţionând asupra protrombinei din sângele circulant); el se comportă deci ca o antivitamină K.

La animale, injectarea unor doze zilnice de 10 mg /kilocorp, scade protrombinemia la 25% după 24 de ore, 5% a doua zi, 1,5% a treia zi şi 0,5% a cincia zi.

Cu ajutorul dicumarolului, protrombinogeneza poate fi oprită şi protrombinemia ţinută la un nivel fix vreme îndelungată.

Scanned with OKEN Scanner

Acțiunea dicumarolului este explicată prin asemănarea structurii sale chimice cu cea a vitaminei K, care este 2-metil, 1,4-naftochinonă. S'a arătat că dublarea moleculelor de ftiocol, care are activitatea vitaminei K, dă naștere diftiocolului, care este hipoprotrombinemiant, iar dedublarea moleculei de dicumarol duce la 3-metil-hidroxicumarină, cu activitatea vitaminică. Deaceea, dicumarolul este considerat ca o antivitamină K, și în adevăr, cum am văzut și în cazurile noastre de sindrome hemoragice prin intoxicație cu dicumarol, administrarea acestei vitamine duce la creșterea protrombinemiei și la dispariția turburărilor hemoragice. In intoxicațiile grave trebue însă cantități mari de vitamină K, uneori excesive, și am constatat în cazurile noastre că este nevoie și de transfuzii sanguine, care să aducă protrombină ca atare. Administrarea de protrombină, chiar, dă rezultate optime.

Cercetări recente au demonstrat că, în afară de apariția hipoprotrombinemiei, dicumarolul duce și la scăderea activatorilor plasmatici ai protrombinei, ca Ac-globulina, cu manifestările cunoscute sub numele de parahemofilie.

In afară de aceste substanțe anticoagulante de importanță capitală în patologia umană, există o serie de substanțe anticoagulante de mai mică importanță.

Hirudina secretată de glandele bucale ale lipitorii are o acțiune antitrombinică similară heparinei, inactivând trombina.

Veninurile de șarpe, în special de cobra, sunt puternic anticoagulante; efectul pare să fie datorit unei atingeri a tromboplastinei.

In general, substanțele anticoagulante pot fi împărțite în două mari grupe: cele care împiedică coagularea sângelui in vitro și cele care acționează numai in vivo, prin blocarea sintezei protrombinei, sau prin descărcare de heparină.

Fiziopatologia calciului. Rolul acestuia în procesul de coagulare a fost precizat de cercetări recente. S'a arătat că ionii de calciu sunt necesari și indispensabili conversiunii protrombinei în trombină, ei intervenind în activarea protrombinei. S'a arătat că, în concentrare ionică egală, această activitate este în funcție de concentrarea în alți ioni. S'a explicat astfel incoagulabilitatea plasmei în prezența unui exces de săruri neutre, care, fără să modifice concentrația în ioni de calciu, le scad activitatea.

Se admite în general că acțiunea ionilor de calciu în activarea protrombinei este de ordin catalitic.

Cum am arătat, pentru coagularea sângelui există o zonă de concentrație calcică optimă. Principial, sângele poate fi incoagulabil sau hipocoagulabil, prin lipsă sau exces de calciu; se știe însă că nici hipercalcemiile cele mai mari nu dau naștere la turburări de coagulare, nici hipocalcemiile compatibile cu supraviețuirea și care produc turburări grave de alt tip nu duc la modificări biologice (prelungirea timpului de coagulare și protrombină) și nici clinice (manifestări hemoragice).

Fiziopatologia trombinei. Acțiunea trombinei este de natură enzimatică, pentru care motiv este denumită și fibrinferment sau trombază. Dispariția sa în momentul coagulării rezultă nu din cauza unei distrugeri, ci a absorbției sale în fibrina formată. Dacă se lizează chiagul de fibrină, ea se regăsește în ser. Acțiunea sa este catalitică. Trombina se deosebește de protrombină fiindcă, contrar acesteia, coagulează fibrinogenul; este inactivată de antitrombină și *lizează protombina.*

Scanned with OKEN Scanner

Fiziopatologia trombinei sau a trombazei este în legătură directă cu fiziopatologia complexului protrombinic, a factorilor plasmatici activatori, cât şi a tromboplastinei. Factorii care influenţează fiziopatologia acestora duc şi la atingerea elaborării de trombină.

Fiziopatologia fibrinogenului. Se ştie că fibrinogenul este cea mai puţin stabilă dintre proteinele plasmatice, fiind relativ greu de obţinut în stare pură.

El are o greutate moleculară foarte mare, iar compoziţia sa chimică este asemănătoare cu cea a fibrinei, aşa cum a arătat şi A. V. Palladin.

Dozarea fibrinogenului se face pe chiagul obţinut după coagularea plasmei citratate. Fibrinogenul preparat după metoda lui Cohn poate fi păstrat în fiole şi conservat vreme îndelungată. Cantitatea de fibrinogen din sânge variază între 2,5 şi 5 g %, în medie 3,5 g%. Dozările sunt adeseori falsificate pentrucă chiagul reţine şi lipoproteinele, hiperlipoproteinemia simulând deseori hiperfibrinogenemia.

Conversiunea fibrinogenului în fibrină se face sub acţiunea enzimatică a trombinei. Aceasta, fără să fie o enzimă proteolitică, este o fibrinogenodenaturază, coagularea fiind o cataliză enzimatică a unei denaturări spontane. Fibrinogenul are tendinţa la denaturare spontană, sub forma unui gel insolubil. După alţi autori, conversiunea fibrinogenului rezultă dintr'un proces de polimerizare tridimensională a moleculei alungite de fibrinogen.

Se ştie că fibrinogenul este elaborat de celula hepatică şi de sistemul reticulo-histiocitar. După hepatectomie, ca şi după excluderea circulatorie a ficatului sau după intoxicaţia hepatică cu fosfor şi cloroform, cantitatea de fibrinogen din sânge scade. Se admite că fibrinogenul este elaborat, în afară de celula hepatică, şi de ţesutul reticulo-histiocitar, dat fiind că sunt cunoscute cazuri de afibrinemie totală cu funcţie hepatică aparent normală.

Hiperfibrinemia este destul de des întâlnită în cursul infecţiilor şi mai ales al pneumoniei lobare şi al reumatismului. Ea se poate explica tot prin intervenţia sistemului reticulo-histiocitar.

Scăderea fibrinemiei şi apariţia consecutivă de manifestări hemoragice datorită alterării procesului de coagulare prin atingerea acestui factor se observă destul de des.

Mecanismele sale de apariţie sunt multiple. Se ştie că există atât afibrinemii, cât şi fibrinopenii congenitale.

In afibrinemii, ca şi în marile fibrinopenii, fibrina dispare aproape în totalitate din sânge, sau se găseşte sub cifra de 0,50 g /$_0$. In afibrinemii se găsesc, în cea mai mare parte din cazuri, hemoragii ombilicale; în fibrinopenii, debutul hemoragiilor se face mai târziu.

Mult mai frecvente însă sunt aşa zisele hipofibrinemii sau fibrinopenii căpătate sau secundare, datorite unor factori diverşi: nervoşi, nutritivi, endocrini şi toxici.

Factorul nutritiv este deosebit de important. Pentru ca ficatul sau ţesutul reticulo-histiocitar să elaboreze molecula de fibrinogen este nevoie de un aport alimentar de aminoacizi care intră în structura moleculei de fibrinogen (arginină, triptofan, leucină, alanină, glicocol, acid glutamic, etc.). Carenţa primitivă şi îndelungată în aceşti aminoacizi esenţiali, sau carenţele secundare, prin gastrectomii, gastrite atrofice, achilice, neoplasm gastric, etc. sau prin pierderi pe cale urinară sau intestinală duc la

incapacitatea de sinteză a moleculei de fibrinogen şi la hipofibrinemie, cu turburări de coagulare şi accidente hemoragice. Acestea sunt deseori întâlnite în patologia umană, mai ales în marile carenţe de proteine, în sindromele caşectice, ca şi la bolnavii cu neoplasm gastric sau intestinal, eventual boală ulceroasă, supuşi la regimuri excesive, sărace sau lipsite de proteine de bună calitate.

In nefroza lipoidică însă, fibrinemia este crescută, în contrast cu scăderea serinemiei. In această afecţiune, prin urină se pierd numai serine, iar excitarea sistemului reticulo-histiocitar cu hiperglobulinemie explică şi creşterea cantităţii de fibrină.

Pot să apară fibrinopenii şi de origină nervoasă, centrală şi vegetativă, care pot duce la fibrinopenie prin influenţarea metabolismului proteic în general şi a sintezei fibrinogenului în special, la nivelul ficatului şi al ţesutului reticulo-histiocitar.

Modificările fibrinemiei pot fi în raport şi cu glandele endocrine. Se ştie că fibrinemia variază în raport cu ciclul menstrual, fiind deci sub dependenţa secreţiei ovariene.

Mult mai frecvente sunt însă fibrinopeniile datorite unor factori toxici care acţionează asupra ficatului sau asupra sistemului reticulo-histiocitar.

Fibrinopeniile cele mai frecvente se întâlnesc la bolnavii cu insuficienţă hepatică de origină diferită: toxică, infecţioasă, mecanică sau metaplazică. Deseori bolnavii cu ictere infecţioase, toxice, cu ictere de stază cardiacă sau metaplazie leucemică sau carcinomatoasă prezintă fibrinopenie cu apariţia de turburări hemoragice. S'a arătat că şi carcinomatozele generalizate, interesând ţesutul reticulo-histiocitar, măduva oaselor şi splina, se întovărăşesc de fibrinopenie.

Apare fibrinopenie, deseori, la bolnavii cu hemoragii cronice. In acest caz, organismul este carenţat treptat, atât în minerale (fier), cât şi în proteine plasmatice (serine, globuline şi fibrinogen). Această fibrinopenie agravează la rândul ei hemoragiile.

Fiziopatologia fibrinei. Formarea fibrinei constitue etapa finală a procesului de coagulare. La ultramicroscop se vede că ea se dispune sub formă de sferule, care se grupează în jurul grămezilor de trombocite în mod radiar.

Filamentele de fibrină se suprapun pe această reţea sferulară, grămezile trombocitare constituind nodurile plasei de fibrină.

Studiul fotografic al coagulului arată că aceste centre de coagulare sunt regulate în sângele indivizilor normali, şi neregulate la hemofilici. La microscopia în lumină polarizată, cât şi la microscopul electronic, fibrina apare alcătuită dintr'o reţea de micelii.

Proprietăţile fizice ale chiagului (opacitate, rigiditate, elasticitate, forţă ionică) variază cu dispunerea geometrică a moleculelor de fibrinogen.

Fibrinogenul, preparat după metoda lui Cohn, se întrebuinţează în terapeutică sub formă de pelicule sau de bureţi. Bureţii de fibrină ţinuţi în soluţie de trombină alcătuesc un hemostatic foarte utilizat în chirurgia nervoasă.

Retracţia chiagului sau sinereza este sub dependenţa calităţii chiagului şi a retractozimului trombocitar, secretat de trombocitele normale. S'a arătat că pentru retracţia chiagului în eprubetă este nevoie de un minimum de 70 000 trombocite normale pe mm^3. Când această retracţie

nu se face cu un număr şi mai mare de trombocite, este vorba de o trombopatie sau o trombastenie.

Chiagul de fibrină păstrat chiar aseptic se disolvă, după câteva zile, prin fibrinoliză. Această disoluţie rezultă din digestia fibrinei de către o protează serică; această protează inactivă se găseşte în fracţiunea III a lui Cohn şi poate fi activată atât in vivo, în condiţii fiziologice, cât şi in vitro, sub influenţa a diferiţi factori.

Fibrinoliza in vivo se întâlneşte în morţile subite, când sângele rămâne fluid, sau după şocuri, fibrinoliza fiind secundară colapsului vascular. Ea a fost notată deasemenea după injecţii intravenoase cu acetilcolină sau cu diuretice mercuriale.

A fost notată deasemenea apariţia de fibrinoliză după traume psihice, intervenţii chirurgicale, traumatisme, emoţii; ea a fost explicată prin hipersecreţie de adrenalină, care determină activarea proteazei plasmatice.

Fibrinoliza apare şi după şocurile anafilactice şi peptonice, când pare a fi în legătură cu punerea în libertate a unei cantităţi importante de heparină hepatică.

Prin fibrinoliză se disolvă depozitele de fibrină de origină inflamatorie, aşa cum se întâmplă în faza rezolutivă a pneumoniei şi în resorbţia trombozelor vasculare.

Sângele menstrual pare incoagulabil; în realitate el a fost coagulat, dar a suferit o fibrinoliză totală la nivelul endometrului.

In activarea fiziologică a proteazei plasmatice rolul sistemului nervos şi al scoarţei a fost demonstrat.

Clasificarea sindromelor hemoragice prin turburări de coagulare

Clasificarea turburărilor de coagulare constitue una din problemele cele mai dificile, dată fiind, pe de o parte, multiplicitatea factorilor care iau parte la acest proces şi, pe de altă parte, complexitatea mecanismelor care intră în procesul de coagulare.

Având în vedere fiziopatologia procesului de coagulare în general, cât şi cea a fiecărui factor care participă la acest proces, sindromele hemoragice prin turburări de coagulare pot fi clasificate în felul următor:

Schematic, pot fi concepute trei mari categorii de turburări de coagulare, după fazele procesului de coagulare, adică:

1. Turburări în legătură cu atingerea procesului de elaborare de tromboplastină.
2. Turburări în legătură cu atingerea procesului de elaborare de protrombină.
3. Turburări în legătură cu atingerea procesului de elaborare de fibrină.

Sinoptic, această clasificare poate fi prezentată în felul următor:

1. Sindrome hemoragice prin turburarea procesului de elaborare de tromboplastină:
   a) prin lipsă de tromboplastinogen (hemofilia);
   b) prin lipsă de tromboplastinogenază (pseudohemofilia).
2. Sindrome hemoragice prin turburarea procesului de elaborare de protrombină:

a) hipoprotrombinemie constituţională { de factor B / de factor A / de factor V şi VI (parahemofilie)

b) hipoprotrombinemie simptomatică
— de natură nervoasă
— de natură endocrină
— de natură carențială : { carență primitivă de vitamină K (lipsă de aport) / carență secundară de vitamină K : neabsorbția vit. K (icter, diaree) neutilizarea vit. K (insuf. hepat.) nesintetizarea vit. K (sulfamide, salicilat, dicumarol)
— de natură toxică

3. Sindrome hemoragice prin turburarea procesului de elaborare de fibrină
a) afibrinemie și fibrinopenie constituțională
b) fibrinopenie simptomatică { nervoasă / nutritivă / toxică (fosfor, cloroform)

FORME CLINICE

Manifestările hemoragice prin alterarea procesului de coagulare sunt foarte numeroase. Ele apar în special prin vicierea celei de a doua faze a procesului de coagulare, faza elaborării protrombinei, dar se întâlnesc tot așa de bine și în prima și în a treia etapă. Toate aceste turburări hemoragice sunt caracterizate prin prelungirea timpului de coagulare și a timpului de protrombină.

SINDROME HEMORAGICE PRIN TURBURAREA PRIMEI ETAPE A COAGULĂRII

Turburările hemoragice prin atingerea procesului de coagulare în prima etapă duc la apariția a două sindrome : hemofilia și pseudohemofilia.

Hemofilia este cunoscută din cea mai veche antichitate și cadrul său clinic este perfect de bine delimitat.

Încă din copilărie, și la sugari, manifestările hemoragice apar după cele mai mici traumatisme sau după intervenții chirurgicale (circumcizii, extracții dentare, plăgi).

Cele mai frecvente sunt hemoragiile cutanate, care se prezintă sub formă de echimoze de întinderi variate, și cele dela nivelul mucoaselor (gingivoragii, epistaxis, ca și enteroragii și hematurii). Ele se produc uneori și la nivelul seroaselor sau viscerelor.

Accidente hemoragice tot așa de frecvente și foarte caracteristice se produc la nivelul seroasei articulare. Ele apar mai ales în formele grave și au o predilecție specială pentru articulațiile mari (genunchi, gleznă, șold și umăr). Apariția lor este în legătură cu cauze intrinseci (mersul, oboseala, exercițiile), dar și cu traumatismele. Aceste hematoame intraarticulare se resorb spontan, dar recidivele duc la artroze cu anchiloză.

Intr'un caz de hemofilie gravă studiat de noi, accidentele debutaseră la trei ani ; până la 45 de ani, pacientul avusese zeci de hemartroze la genunchiul stâng și cotul drept, ducând la anchiloză. Doi frați ai bolnavului sucombaseră de accidente hemoragice.

Din punct de vedere hematologic, examenul cantitativ și calitativ al sângelui la hemofilici nu arată nimic particular, în afară de un grad de anemie variabil în raport cu hemoragiile. Cifra de leucocite este normală, ca și leucograma, iar numărul de trombocite variază în limitele fiziologice.

Testul hematologic de importanță esențială este prelungirea timpului de coagulare, care în stare fiziologică este de 8 — 10 minute, iar la hemofilici poate depăși o oră sau chiar 12 ore. La bolnavul amintit mai

sus, coagularea (după metoda Achard) se făcea după o oră și 20 sec. Această prelungire a timpului de coagulare este foarte variabilă și ține, cum am observat, de factori diferiți. Ea este sub dependența scoarței cerebrale, traumele psihice ducând deseori la prelungirea sa și la apariția manifestărilor hemoragice, a sistemului neurovegetativ, a stării de nutriție, a stării endocriniene, fiind influențată și de factori toxici. Deseori, în observațiile noastre, timpul de coagulare și manifestările hemoragice erau influențate de oboseală, frig, căldură. Timpul de protrombină este deasemenea prelungit.

Este demonstrat actualmente că turburările hemoragice clinice, ca și testele biologice (prelungirea timpului de coagulare și de protrombină) la hemofilici, sunt datorite alterării primei faze a coagulării.

S'a demonstrat că, adăugându-se cantități foarte mici de tromboplastină la un sânge de hemofilic, se reduce timpul de coagulare dela 135 la 5 minute. S'a arătat că dacă se injectează intravenos plasmă normală, se corectează complect coagularea sângelui.

Deci, turburarea coagulării sângelui la hemofilici este datorită lipsei de activare a protrombinei. Se admite acum că turburarea este datorită absenței unei cantități normale de tromboplastină activă. Această lipsă de tromboplastină este și ea secundară absenței de tromboplastinogen, globulina plasmatică specifică, zisă globulina antihemofilică.

S'a izolat recent, prin centrifugarea plasmei lipsit de trombocite, o fracțiune de globulină conținând factorul care normalizează timpul de coagulare la hemofilici. Această globulină absentă în plasma hemofilicilor, este, cum am arătat, o euglobulină termolabilă, care se găsește în fracțiunea I a lui Cohn, fracțiune care conține și fibrinogen.

Tromboplastinogenul poate fi conservat uscat sau poate fi injectat proaspăt pe cale intravenoasă, fără ca să apară fazele refractare. Injecția de 200 mg globulină antihemofilică scade timpul de coagulare la hemofilici dela 50 la 10 minute, timp de 6 ore.

Lipsa acestui precursor globulinic inactiv, tromboplastinogenul, face imposibilă apariția tromboplastinei sub acțiunea factorului plachetar (tromboplastinogenază).

Inainte de cunoașterea acestei globuline antihemofilice specifice care este tromboplastinogenul se obțineau rezultate destul de bune în tratamentul hemofiliei prin injecții cu sânge total (proaspăt sau conservat), cu plasmă (proaspătă, congelată sau desicată), sau numai cu ser (seroterapia preconizată de Weil).

Este demonstrat actualmente că acțiunea favorabilă a sângelui, a plasmei sau a serului în hemofilie este datorită tocmai conținutului lor în globulina antihemofilică.

In absența globulinei antihemofilice s'a preconizat administrarea de trombină pe cale intravenoasă. In cazurile când bolnavii prezintă artropatii hemofilice, utilizarea de trombină în injecții intraarticulare dă rezultate foarte bune; pentru aceasta se fac puncția articulară, evacuarea sângelui, spălare cu soluție clorurată izotonică și apoi injecția intraarticulară a unei fiole de pulbere de trombină diluată extemporaneu. Tratamentul oprește hemoragia articulară și prin restituția funcțională evită anchiloza.

In terapeutica hemofiliei a fost utilizat, pe lângă un tratament polivitaminic, și tratamentul endocrinian.

S'a încercat explicarea absenței hemofiliei la femei prin existența secreției ovariene, tratându-se în consecință hemofilia masculină cu injecții de extract de ovar cu rezultate bune. Ulterior, grefa de ovar făcută la doi frați tineri hemofilici a arătat că ovarul care nu conține corp galben dă rezultate bune, pe când grefa de ovar cu corp galben este ineficace. In hemofilii grave am obținut rezultate foarte favorabile prin injecții cu foliculină, dozele cele mai eficace fiind dozele relativ mici de 500 unități foliculină zilnic. Se poate explica eficacitatea foliculinoterapiei în hemofilie prin acțiunea pe care o exercită indirect, prin intermediul hipofizei și al suprarenalei, în elaborarea de tromboplastinogen sau globulină antihemofilică.

Pseudohemofilia se admite că este datorită existenței unui factor care inhibă activarea tromboplastinogenului de către factorul plachetar sau tromboplastinogenază, adică formarea de tromboplastină. Acest sindrom pseudohemofilic simulează hemofilia, atât din punctul de vedere al manifestărilor hemoragice, cât și din punctul de vedere biologic, cu prelungirea timpului de coagulare și consum mărit de protrombină în timpul formării coagulului. Pseudohemofilia se deosebește însă de hemofilie prin aceea că este căpătată și nu constituțională, că se întâlnește atât la bărbați, cât și la femei, ca și prin faptul că se poate pune în evidență, prin probe de laborator, prezența unei substanțe anticoagulante în circulație.

Termenul de pseudohemofilie a fost însă întrebuințat greșit și pentru alte manifestări hemoragice, ca trombopatiile de tip Willebrand și diatezele hemoragice ereditare. Termenul trebue să fie rezervat sindromelor hemoragice în legătură cu alterarea primei etape a procesului de coagulare, adică cu imposibilitatea transformării tromboplastinogenului în tromboplastină activă, fie prin lipsă de tromboplastinogenază (trombopenie sau trombopatie), fie datorită prezenței în sânge a unui factor anticoagulant care inhibă activarea tromboplastinogenului în tromboplastină de către factorul trombocitar.

In acest fel sunt explicate turburările hemoragice prin șoc peptonic sau anafilactic. Unii autori au publicat manifestări de același fel la bolnavii cu tuberculoză, demonstrându-se prezența unui factor anticoagulant.

SINDROME HEMORAGICE PRIN TURBURAREA ETAPEI A DOUA A COAGULĂRII

Cum am arătat, sindromele hemoragice datorite atingerii procesului de coagulare sunt de cele mai multe ori în legătură cu turburarea celei de a doua etape a coagulării.

Cele mai multe sunt datorite unei hipoprotrombinemii căpătate, de origină diferită, hipoprotrombinemiile congenitale fiind cu mult mai rare.

Acestea din urmă interesează fie întregul complex protrombinic, fie factorii care alcătuesc acest complex.

Au fost descrise sub numele de hipoprotrombinemie idiopatică observații la care protrombina era foarte diminuată. Manifestările hemoragice erau caracterizate prin apariția de hemoragii cutanate, hematoame subcutanate, epistaxis și hemartroze.

Parahemofilia este numele dat unei stări hemoragice foarte rare, produsă prin lipsa factorului V sau Ac-globulina.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestările clinice sunt caracterizate prin apariția de hemoragii cutanate, epistaxis, menoragii și hematurii; timpul de coagulare este prelungit, iar timpul de protrombină variază între 70 și 80 de secunde.

S'a demonstrat că manifestările hemoragice cunoscute sub numele de parahemofilie sunt datorite unei lipse a formării factorului VI din cauza absenței factorului V, rezultând o formare deficientă de trombină și, în consecință, o coagulare întârziată și incomplectă. Asemănarea tabloului clinic cu cel din hemofilie justifică denumirea de parahemofilie.

Parahemofilia este mai rară decât hemofilia. Diagnosticul diferențial este relativ ușor, căci adăugarea de trombokinază în parahemofilie nu reduce timpul de coagulare ca în hemofilie.

Parahemofilii căpătate sau simptomatice datorite unei hipoprotrombinemii secundare. Hipoprotrombinemiile simptomatice sau secundare sunt cu mult cele mai frecvente, ele constituind cauza cea mai des întâlnită a manifestărilor hemoragice prin modificarea procesului de coagulare.

Mecanismul lor de apariție este deasemenea foarte complex. Este de cele mai multe ori realizat în clinică sau experimental prin intermediul unui factor nutritiv, carența precursorilor protrombinei sau, și mai des, prin carența primitivă sau secundară de vitamină K, ce activează catepsina hepato-celulară, enzima care elaborează protrombina.

In elaborarea protrombinei sau mai exact a complexului protrombinic de către celula hepatică și țesutul reticulo-histiocitar intervine și factorul nervos, scoarța cerebrală și sistemul neurovegetativ central și periferic. Această intervenție a scoarței cerebrale se face datorită atât extero-, cât și interoceptorilor și acționează asupra tuturor etapelor care duc la elaborarea protrombinei; punctul de atac poate să fie atât asupra tubului digestiv și a ficatului, cât și asupra țesutului reticulo-histiocitar. Se știe că deseori bolnavii cu excitabilitate corticală mare pot să prezinte, după traume psihice, turburări hemoragice cu prelungirea timpului de protrombină. Intervenția scoarței cerebrale asupra funcției hepatice este bine cunoscută, ca și influența sa asupra funcției țesutului reticulo-histiocitar.

Se poate admite deasemenea că și sistemul endocrinian exercită o acțiune asupra protrombinogenezei, atât direct, cât și prin intermediul sistemului nervos vegetativ și al scoarței cerebrale. Se știe că atât funcțiile hepatice, cât și cele ale țesutului reticulo-histiocitar sunt influențate într'un sens sau în altul de diferiți hormoni. In mod special, acest fapt a fost demonstrat în ceeace privește hipofiza anterioară și corticosuprarenala, care acționează asupra țesutului reticulo-histiocitar, activându-i și exagerându-i funcțiile.

Rolul factorului nutritiv este esențial în protrombinogeneză. El se exercită într'o mică măsură prin carența de factori nutritivi precursori ai protrombinei, și în foarte mare măsură prin carența de vitamină K, indispensabilă activării catepsinei hepatice.

Cadența de vitamină K realizează cele mai frecvente manifestări clinice hemoragice de acest tip, care simulează deseori hemofilia, atât clinic, cât și biologic, prin prelungirea timpului de coagulare și a timpului de protrombină.

Am arătat în capitolul referitor la fiziopatologia protrombinei modalitățile de producere ale carenței de vitamină K.

Utilizarea heparinei pe o scară relativ întinsă în neurochirurgie, în operațiile pe vase în legătură cu trombozele, cât și în tratamentul endocarditei lente, al arteritelor obliterante și al flebitelor a făcut să apară deseori accidente hemoragice, ca o consecință a acestui tratament.

Există manifestări hemoragice datorite heparinei și în cazurile de hiperheparinemii spontane, așa cum au fost notate uneori la leucemici, în special în leucemiile cu bazofile, ca în multe cazuri studiate de noi.

Se știe că heparina, fără să fie ea însăși un anticoagulant, duce la turburări hemoragice, împiedicând activarea protrombinei și opunându-se acțiunii trombinei.

In cazurile de hiperheparinemie spontană, ca și în cele de hiperheparinemie terapeutică, apar manifestări hemoragice la nivelul pielei, mucoaselor și viscerelor. Aceste manifestări hemoragice se întovărășesc cu testele biologice caracteristice, prelungirea timpului de coagulare și a timpului de protrombină. Ele sunt ameliorate mai ales prin transfuzii sanguine.

SINDROME HEMORAGICE PRIN TURBURAREA ETAPEI A TREIA A COAGULĂRII

Lipsa de transformare a fibrinogenului în fibrină sub influența trombinei sau trombazei poate să ducă relativ frecvent la apariția de manifestări hemoragice.

Alterarea acestui proces, care aparține etapei a treia a coagulării, poate fi datorită unei scăderi până la absența aproape totală a fibrinogenului din plasmă.

Sunt cunoscute două tipuri deosebite : afibrinemiile și fibrinopeniile congenitale și fibrinopeniile și afibrinemiile secundare sau simptomatice.

Afibrinemiile se întâlnesc în special la copii sub 14 ani și sunt de obicei constituționale și ereditare. De cele mai multe ori în aceste cazuri apar hemoragii chiar dela naștere, cu sângerări ombilicale sau cutanate la cele mai mici traumatisme, cu apariția de hematoame subcutanate și de manifestări hemoragice la nivelul mucoaselor, epistaxis, gingivoragii, hemoragii la apariția dinților ; lipsesc hemartrozele caracteristice hemofiliei. De cele mai multe ori, copiii cu afibrinemie trăiesc câteva luni sau chiar ani. In cazurile în care s'a făcut dozarea fibrinei s'au găsit cifre extrem de joase, sub 0,15 g $^0/_{00}$.

In fibrinopeniile congenitale, hemoragiile nu sunt așa de frecvente și importante ca în afibrinemii. In cazurile studiate, fibrinemia varia între 0,15 — 0,50 g $^0/_{00}$. Manifestările hemoragice se produc mai ales la nivelul pielei și, de obicei, indivizii ajung până la vârsta adultă.

Fibrinopenii simptomatice sau secundare se întâlnesc în relativ numeroase afecțiuni, ca în pelagră, anemia Biermer, scorbut, leucemie mieloidă, afecțiuni diferite ale măduvei oaselor, ca și în atingeri hepatice.

In mai multe cazuri de acest fel studiate de noi am găsit fibrinogenul scoborît sub limita inferioară normală de 2,5 g $^0/_{00}$, explicând apariția de sindrome hemoragice.

Manifestări hemoragice mai importante, prin acest mecanism de fibrinopenie, apar mai ales la hepatici în icterul grav, în carcinomatozele generalizate interesând măduva oaselor și splina, precum și în intoxicațiile hepatice cu fosfor, cloroform, etc.

Diagnosticul de fibrinopenie se poate pune la patul bolnavului. Când fibrinogenul scade sub 0,80 g °/₀₀ se produce o turburare specială a coagulării in vitro. Sângele se coagulează special, într'un mod particular : coagulul se produce înaintea sedimentării şi se formează un microchiag cruoric, care cade în fundul eprubetei. Acest fel de coagulare-sedimentare a microchiagului cruoric este diferit de fenomenul invers de sedimentare-coagulare observat în hemofilie, chiag voluminos şi consistent, cruoric la partea inferioară, plasmatic la partea superioară.

Clinic, fibrinopeniile se confundă cu hemofilia, dar în afibrinemii hemartrozele sunt excepţionale.

Tratamentul fibrinopeniilor este substitutiv, fie prin transfuzii de sânge total, fie de plasmă. Transfuziile pot fi făcute şi cu sânge conservat, fibrinogenul păstrându-şi calităţile.

Este demonstrat că, după transfuzii, fibrinemia creşte destul de mult în raport cu cantitatea de sânge sau de plasmă injectată ; deasemenea, se poate administra fibrinogen ca atare. Injecţiile de albastru de tripan excită acţiunea fibrinoformatoare a ţesutului reticulo-histiocitar.

SINDROME HEMORAGICE DE ORIGINĂ MIXTĂ

(trombocitară, capilară sau de coagulare)

In mod experimental se pot realiza turburări hemoragice de origină trombocitară, sau prin alterarea peretelui capilarelor, sau a procesului de coagulare.

In clinică însă, mecanismul patogenic al accidentelor hemoragice este mult mai complex.

Chiar în turburarea procesului de coagulare, modificarea atinge rareori o singură etapă, cel mai adesea fiind interesate mai multe faze ale acestui proces. De pildă, în anumite intoxicaţii nu este vorba numai de hipoprotrombinemie, ci concomitent şi de o hipofibrinemie.

De multe ori, în clinică, în patologia umană sau animală este demonstrat că diferiţii factori, de origină nervoasă, endocrină, nutritivă sau toxică, pot să atingă nu numai una sau mai multe faze ale procesului de coagulare, ci să modifice concomitent şi peretele capilarelor, ducând la creşterea fragilităţii lor precum şi trombocitopoieza, antrenând o insuficienţă trombocitară cantitativă sau calitativă.

In acest fel se realizează deseori sindrome hemoragice complexe, uneori foarte grave, având origină mixtă, atât trombocitară, cât şi capilară şi de coagulare. Diagnosticul diferenţial al acestor cazuri este dificil, iar tratamentul, care trebue să fie patogenic, este cu atât mai greu de realizat.

Aceste sindrome hemoragice complexe, de origină mixtă, apar în special după intoxicaţii sau infecţii grave şi după carenţe nutritive importante.

Bibliografie

ABEZGAUZ A. M. — Câteva date noi despre coagularea sângelui şi o nouă modificare a determinării protrombinei. *Bul. Doc. Med.*, nr. 5, 1952.

ALEXEIEV I. G. — Reacţiile-tip ale măduvei oaselor în afecţiunile renale ; mecanismul perturbării hematopoiezei medulare. *Analele Româno-Sovietice*, nr. 23, 1951.

Scanned with OKEN Scanner

ALEXEEV I. G., GLEBOVICI O. V. — Studiul hematopoiezei medulare prin metoda mielogramelor parţiale. *Clinicescaia Mediţina*, nr., 1, 1952.
ARINCHIN L. M. — Despre unele probleme ale hematologiei contemporane. *Hematologie, Analele Romăno-Sovietice*, 1950.
BĂCOV C. M. — Scoarţa cerebrală şi organele interne, — Editura de Stat pentru Literatură Ştiinţifică, ediţia a II-a, 1952.
BEIER V. A. — Contribuţii la problema reglării centrale a hematopoiezei. *Hematologie, Analele Romăno-Sovietice*, 1950.
BELENCHI G. S. — Despre rolul sistemului nervos în reglarea structurii morfologice a sângelui periferic. *Hematologie, Analele Romăno-Sovietice*, 1950.
CAGANOV A. L. — Un caz de megacariocitoză mieloidă cronică. *Terapevticevschi Arhiv*, nr.4,1951
CAMPELMACHER I. A. — Splenectomia de urgenţă şi indicaţiile ei în unele splenopatii. *Vestnic Hirurghii*, nr. 1, 1952.
CECHIN V. A. — Hematopoieza în cursul hipovitaminozei C. *Terapevticevschi Arhiv*, nr. 4, 1951.
COLOMOVA-PAIEVSCAIA N. N. — Examenele funcţionale ale eritropoiezei. *Clinicescaia Mediţina*, nr. 12, 1949.
CASSIRSCHI I. A., ALEXEEV G. A. — Bolile sângelui şi organelor hematopoietice. Medghiz, 1948.
DOMBROVSCAIA I. F. — Vitaminele în pediatrie. Editura de Stat, 1950.
EFREMOV V. V. — Avitaminoza şi hipovitaminoza C. Medghiz, 1942.
EFREMOV V. V. — Vitaminele şi importanţa lor pentru om. Editura de Stat, 1951.
FARBER V. B. — Mielograma normală. *Terapevticevschi Arhiv*, nr. 3, 1950.
LUPU N. G., PETRESCU M. — Hematologie Clinică. Editura Marvan, 1935.
LUPU N. G., PETRESCU M., OLARU C. — Studiul mielogramei în trombopenii şi sindrome hemoragice. Soc. Med. Spit. Bucureşti, 14 Febr. 1946.
LIZINA M. — Modificarea trombocitopoiezei în timpul sarcinii. *Acuşervstvo i Ghinecologhia*, nr. 4, 1950.
MIASNICOV A. L. — Ereditatea şi medicina clinică. *Clinicescaia Mediţina*, nr. 2, 1949.
MIRONOVICI N. I. — Utilizarea bureţilor hemostatici în hemoragiile craniului şi ale creierului. *Bul. Doc. Medicală*, nr. 1, 1952.
PAVLOV I. P. — Ultimele realizări în studiul obiectiv al activităţii nervoase superioare la animale. Opere alese, 1952.
PALLADIN A. V. — Manual de chimie biologică. Editura de Stat, 1949.
PETRESCU M., VANESCU E. — Tratamentul cu foliculină al marii hemofilii familiale. *Bul. Acad. Med.*, T. I., nr. 3, 1936.
PETRESCU M., VANESCU E. — Marea hemofilie familială şi tratamentul său. Rezultatele foliculinoterapiei. *Bul. Soc. Med. Spit. Bucureşti*, nr. 7, 1936.
PETRESCU M., VANESCU E., ZAMFIRESCU E. — Trombopenie toxică gravă tratată cu vitamina C. Vindecare. *Bul. Soc. Med. Spit. Bucureşti*, nr. 7, 1936.
PETRESCU M., OLARU C., VEREANU I. — Studiul unui caz de trombocitemie sau mieloză megacariocitară leucemică. *Bul. Soc. Med. Spit. Bucureşti*, Iunie 1941.
PETRESCU M., SUTIANU A. — Nutriţie şi Dietoterapie. Ediţia a II-a. Librăria Universitară, 1945.
PETRESCU M., OLARU C. — Eritremie şi diencefal. *Bul. Soc. Med. Spit. Bucureşti*, nr. 1—4. 1945.
PETRESCU M., OLARU C. — Rolul hipofizei asupra măduvei oaselor şi asupra hematopoiezei medulare. *Bul. Soc. Med. Spit. Bucureşti*, nr. 1—4, 1945.
PETRESCU M., OLARU C. — Rolul splinei şi al extractelor splenice asupra eritroregulării şi a hematopoiezei. *Bul. Soc. Med. Spit. Bucureşti*, nr. 1—4, 1945.
PETRESCU M. — Noi concepţii asupra fiziologiei şi patologiei măduvei oaselor. *Bul. Soc. Med. Spit.* Bucureşti, nr. 3—4, 1945.
PETRESCU M., OLARU C., PACLIŞANU Z. — Eritremie şi radioterapie hipofizară. *Bul. Soc. Med. Spit. Bucureşti*, nr. 8—10, 1945.
PETRESCU M., OLARU C., ZAMFIRESCU E. — Asupra relaţiilor între măduva oaselor, splină şi hipofiză, în legătură cu un caz de splenomegalie, cu anemie şi infantilism. Rezultatele splenectomiei. *Bul. Soc. Med. Spit. Bucureşti*, nr. 8—10, 1945.
PETRESCU M., MIHAILIDE D., CIMPOIA M. — Consideraţii asupra unui caz de capilarotoxicoză alergică. *Soc. Med. Spit. Bucureşti*, 14 Febr. 1946.
PETRESCU M., OLARU C. — Sindromele hemoragice de origină trombocitară şi capilară. Patogenie, clasificare şi tratament. Soc. Ştiinţelor Medicale, Decembrie 1949.
PETRESCU M. — Hipertensiunea şi hipotensiunea arterială. Monografie prezentată la Acad. R.P.R. 1950.
PETRESCU M., OLARU C. — Contribuţii la studiul panmielozei. Soc. Ştiinţelor Medicale Iulie 1950.

Scanned with OKEN Scanner

PETRESCU M., OLARU C. — Vitaminele în hematologie. Studiu monografic pentru volumul intitulat „Vitaminele", cerut de Sfatul Ştiinţific al Ministerului Sănătăţii, 1951.
PETRESCU M., SUTIANU A. — Vitaminele în nutriţie şi în bolile de nutriţie. Studiu monografic pentru volumul intitulat „Vitaminele", cerut de Sfatul Ştiinţific al Ministerului Sănătăţii, 1951.
TAREEV E. M. — Probleme de etiologie şi patogenie a bolilor sângelui. *Clinicescaia Mediţina*, nr. 11, 1950.
TUR, SAIGMOND. — Concluzii referitoare la tratamentul cu doze mari de vitamină C în cazurile de metroragii funcţionale. *Bul. Doc. Medicală*, nr. 2, 1952.

Scanned with OKEN Scanner

STADIUL ACTUAL AL PROBLEMEI SUBSTITUENȚILOR SÂNGELUI*

dr. V. KONDI și dr. O. AURESCU

Introducere	391	Substituenții artificiali	415
Substituenții derivați ai sângelui	391	Soluții cristaloide	415
Plasma sanguină	391	Soluțiile coloidale	419
Massa eritrocitară	412	Substituenți de origină animală	420
Massa leucocitară	413	Metode de studiu al lichidelor de substituție	422
Sângele lipsit de aglutinogen și aglutinine	413	Concluzii	427
Sângele placentar	414		
Derivate folosite în aplicări locale	414		

INTRODUCERE

Inlocuirea sângelui prin injectarea de preparate artificiale, ca soluțiile saline fiziologice, sau prin preparate derivate direct din sânge, ca plasma nativă, plasma defibrinată, massa eritrocitară, etc. constitue ceeace denumim *substituirea sângelui*. Dacă unii din substituenți, ca soluția salină fiziologică și soluțiile de electrolite, au fost întrebuințate mai demult în terapeutică, derivații sângelui au o întrebuințare de dată recentă. Aceștia din urmă, de o mare importanță terapeutică, n'au intrat în practică decât după ce sângele a putut fi conservat. Înțelegem astfel însemnătatea tehnicii de conservare a sângelui, care a deschis drumul spre noi posibilități terapeutice.

In general, substituenților le revine rolul de a înlocui, pe timp limitat, massa sanguină pierdută, de a normaliza circulația turburată, până ce organismul poate reface materialele de care are nevoie.

Substituenții sângelui pot fi de două feluri.

Substituenți care derivă din sânge. Din această grupă fac parte substanțele complexe sau simple care intră în compoziția sângelui și se izolează prin diferite metode fizico-chimice.

Substituenții artificiali. Sunt soluții de electrolite simple sau compuse, sau de coloizi.

SUBSTITUENȚII CARE DERIVĂ DIN SÂNGE

PLASMA SANGUINĂ

Intrebuințarea plasmei în terapeutică este recentă. Datorită efectului terapeutic multilateral al plasmei, indicațiile ei sunt numeroase. Studiile fiziopatologice ale diferitelor afecțiuni chirurgicale și medicale, precizarea mecanismului lor, au dat în ultimii ani un impuls extraordinar întrebuințării plasmei, mai ales în timpul ultimului război mondial.

Sângel recoltat pe soluții stabilizatoar cu citrat de sodiu sau cu citrat de sodiu-glucoză, lăsat în repaus câteva zile, se separă în trei straturi: un strat inferior care este format din sedimentarea eritrocitelor,

*) Lucrare făcută la Centrul de Hematologie și Transfuzie, Laboratorul de Chimie biologică, București, 1952.

Scanned with OKEN Scanner

stratul mijlociu, de culoare albicioasă, format din leucocite, şi un strat superior alcătuit din plasmă. Aceasta este plasma nativă şi din ea se pot prepara o serie de derivate de o mare utilitate terapeutică, cum sunt plasma defibrinată, soluţia de albumină, plasma uscată şi plasma congelată.

Pe lângă aceşti derivaţi ai plasmei, întrebuinţaţi în terapeutică pe cale intravenoasă, mai există o serie de produse plasmatice cu aplicare locală.

Inlocuitorii derivaţi din sânge acţionează printr'un dublu efect : pe lângă acţiunea mecanică asupra sistemului circulator, manifestată prin ridicarea tensiunii arteriale în diferite stări de şoc, pe calea excitării baro- şi chemoreceptorilor, prin umplerea patului vascular, mai aduc şi un aport de substanţe proteice cu mare rol terapeutic în stările de hipoproteinemie.

Menţinerea cât mai mult timp a substituenţilor în circulaţie este condiţionată atât de permeabilitatea endoteliului vascular, cât şi de mărimea moleculelor care compun substituenţii. Se admite că o macromoleculă cu dimensiuni mai mari de 28 — 35 Å (un Å = 1/10 000 000 mm) nu poate trece prin endoteliul capilar normal. Proteinele plasmei, fiind molecule de dimensiuni mari, îndeplinesc aceste condiţii.

Prin pereţii capilarelor se produce dializa electrolitelor, glucidelor, compuşilor cu N neproteic, cu dimensiuni moleculare mai mici de 28 Å. In stările patologice, cum este starea de şoc, apare o permeabilitate capilară exagerată, care face ca macromoleculele proteice să străbată endoteliul capilar şi să invadeze spaţiul intercelular. Proteinele plasmei, prin macromoleculele lor, determină presiunea coloidosmotică sau oncotică. Prin scăderea proteinelor plasmatice sub 5 g% se produce o scădere a presiunii oncotice la aproximativ 200 mm apă şi care are drept consecinţă formarea edemelor.

Substituenţii alcătuiţi numai din electrolite cu molecule mici, inferioare dimensiunii de 28 Å, au o acţiune mult mai slabă prin pierderea lor rapidă din circulaţie. Simpla acţiune mecanică a substituenţilor, prin umplerea patului vascular şi rămânerea lor în circulaţie, nu este însă singura condiţie pe care trebue să o îndeplinească un bun înlocuitor de sânge.

Şcoala sovietică a arătat rolul sistemului nervos central în stările patologice, prin intervenţia acestui sistem în reglarea diferitelor dezechilibre umorale şi vasculare ce caracterizează şocul.

Unui bun substituent de sânge i se cere să îndeplinească o serie de condiţii pentru a face faţă multiplelor dezechilibre survenite în timpul şocului (durere, tensiune arterială scăzută, anoxie, acidoză, permeabilitate capilară crescută, plasmexodie, hemoconcentraţie, etc.) şi o altă serie de condiţii strict legate de însăşi natura compoziţiei substituentului.

Condiţiile unui bun substituent sunt :

— să nu fie toxic ;
— să nu aibă putere antigenică ;
— să conţină molecule mai mari de 28 — 35 Å ;
— să aibă o presiune osmotică şi vîscozitate egală cu a sângelui ;
— să fie metabolizabil în organism ;
— să nu producă fenomene de hemoliză ;
— să fie stabil şi să se poată conserva la temperatura camerei ;
— să fie sterilizabil prin autoclavare ;
— să aibă o acţiune calmantă.

Scanned with OKEN Scanner

Plasma nativă

Plasma este un lichid galben-citrin, opalescent, conținând substanțe organice și anorganice în soluție. Datorită compoziției ei complexe, plasma îndeplinește funcții de nutriție, de menținere a presiunii osmotice, împreună cu eritrocitul, de transportor al gazelor sângelui, intervine în fenomenul de reglare al echilibrului acido-bazic, posedă funcții de apărare (anticorpi, enzime) și are un rol în coagularea sângelui.

Din clasa amfoliților proteici fac parte: proteinele totale, serumalbuminele, serumglobulinele și fibrinogenul.

Serumalbuminele reprezintă 50 — 60% din totalul proteinelor plasmatice. Greutatea moleculară este de 69 000. Macromolecula de albumină are o formă elipsoidală, cu diametrul longitudinal de 150 Å și diametrul transversal de 35 Å. Datorită faptului că greutatea lor moleculară este mai mică decât a serumglobulinelor, au o presiune osmotică mai mare. In toate cazurile în care se produce o scădere a raportului serine/globuline prin scăderea serumalbuminelor, în același timp scade presiunea osmotică și se produce o trecere a apei din sânge în țesuturi, cu formarea edemelor. Raportul serine/globuline, în mod normal, este egal cu 1,5. Prin structura lor, albuminelor plasmatice le revine rolul de a reține apa în cantitate mare și de a regla presiunea osmotică (în proporție de 85%). Soluțiile apoase de serumalbumine sunt stabile în concentrație de 5% (soluții izotonice) sau în concentrație de 25%. Aceasta din urmă are vîscozitatea sângelui și 100 cm^3 serumalbumină reprezintă echivalentul osmotic a 500 cm^3 plasmă.

Globulinele reprezintă 40% din proteine. Sunt constituite din două grupe diferite: *fibrinogenul*, format dintr'o moleculă liniară, cu diametrul longitudinal de 750 Å și diametrul transversal de 35 Å, și globulinele, cu molecula elipsoidală, având dimensiunile 150 Å / 30 Å.

Fibrinogenul este o globulină cu structură liniară, prezentând proprietăți speciale datorită formei moleculei sale. Aceste proprietăți fizice (elasticitatea, contractilitatea și extensibilitatea) determină structura chiagului. Fibrinogenul este cea mai puțin stabilă dintre proteinele plasmatice; coagulează la 56° și este precipitat de soluția semisaturată de clorură de sodiu, de sulfatul de amoniu, de alcoolul etilic 10% și acizii slabi; această precipitare este reversibilă.

Globulinele sferice reprezintă 35% din cantitatea totală de proteine, au putere antigenică și o greutate moleculară variind dela 155 000 până la 800 000. Din clasa globulinelor fac parte anticorpii. Prin electroforeză, prin metoda ultracentrifugării și a precipitării fracționate s'au putut diferența α —, β — și γ — globulinele.

Globulina α conține colesterol, fosfolipide și glucide. Globulina β este bogată în lipide și glucide. Globulina γ conține protrombină, lactoflavină, produsele de oxidare a vitaminei B (tiocromi) și o mare parte din anticorpii specifici.

Aceste trei globuline sunt constituite fiecare din cel puțin două proteine diferite: euglobulinele α, β, γ, insolubile în apă și pseudo-globulinele α, β, γ, solubile în apă. Euglobulina γ este alcătuită la rândul ei din trei componenți. Globulina γ este precipitată din serul sanguin cu ajutorul sulfatului de amoniu, soluție saturată 33%. Precipitatul de globulina γ izolat și disolvat se dovedește prin electroforeză a fi pur și prin ultracentrifugare omogen.

Scanned with OKEN Scanner

Studiile recente asupra obţinerii produselor de fracţionare a plasmei umane s'au făcut prin metoda electroforezei, ultracentrifugării şi precipitării fracţionate.

In aparatele de electroforeză, prin trecerea curentului electric printr'un sol coloidal, miceliile încărcate pozitiv vor migra spre catod, iar cele încărcate negativ spre anod. După viteza migrării particulelor se poate determina valoarea potenţialului electrocinetic.

Metoda ultracentrifugării se bazează pe determinarea vitezei de sedimentare a moleculelor de proteine sau pe determinarea stărilor de echilibru. Ultracentrifugele moderne dau până la 400 000 turaţii pe minut. Pe baza determinării greutăţii moleculare a proteinelor, ele pot fi împărţite în două clase. Din prima clasă fac parte proteinele cu o greutate moleculară de 34 500 sau un multiplu al acesteia. Din cea de a doua clasă fac parte proteinele cu o greutate moleculară variind între 200 000 şi 1 — 2 000 000, sau chiar mai mult. Astfel, trombokinaza are cea mai mare greutate moleculară cunoscută = 170 000 000.

Fracţiunile plasmei s'au putut obţine prin metode chimice de precipitare fracţionată cu ajutorul a diferiţi reactivi : soluţii de sulfat de amoniu, sulfat de sodiu sau soluţii alcoolice slabe, la temperaturi scăzute (Cohn).

Prepararea plasmei native. Plasma se prepară din sânge conservat timp de 3 zile ; în acest timp se produce o sedimentare completă a eritrocitelor. Sângele se recoltează cu o soluţie stabilizatoare de citrat trisodic 10%, în proporţie de 1/10 ; se recomandă ca sângele să fie conservat pe un mediu gluco-citrat care conţine sulfatiazol sodic sau albucid sodic.

După indicaţiile Institutului de Hematologie şi Transfuzie din Moscova, dăm următoarea reţetă :

Reţeta nr. 7 :	citrat disodic	2 g
	glucoză	3 g
	albucid	0,5 g
	rivanol	0,003 g
	apă bidistilată q. s.	100 cm³

Se întrebuinţează în proporţie de 20 cm³ la 80 cm³ sânge.

In locul citratului disodic poate fi utilizat şi citratul trisodic în soluţie acidă la un pH = 5,4 — 5,6. Acidificarea soluţiei de citrat se face cu acid clorhidric pro analisi, după formula :

citrat trisodic	3 g
acid clorhidric n/1	6 cm³
glucoză	3 g
albucid	0,5 g
rivanol	0,003 g
apă bidistilată q. s.	100 cm³

Se întrebuinţează în proporţie de 20 cm³ la 80 cm³ sânge. Această reţetă este utilizată la Centrul de Hematologie şi Transfuzie din Bucureşti. Recoltarea sângelui se face în tuburi T.R.T. (tub recoltor-transfuzor) în sistem închis. Pentru ca sedimentarea eritrocitelor să se producă, tuburile sunt aşezate în poziţie verticală şi se păstrează la răcitor la 4 — 8°.

Plasma se decantează din tuburile care nu prezintă hemoliză sau chiaguri. Operaţia de decantare a plasmei trebue să se facă în boxe sterile, cu aer supus razelor ultraviolete, în condiţii de asepsie riguroasă. Decantarea se face cu ajutorul vidului în tuburi T.R.T., în sistem închis.

După decantarea din tuburile T.R.T., plasma este conservată în răcitorul electric la temperatura de 4°. Pentru *a mări durata de conservare*

a plasmei se tratează plasma cu o soluție de citrat trisodic 16%, în proporție de ¼. Acest amestec permite conservarea plasmei mai multe zile, evitând precipitarea fibrinogenului (acest procedeu este aplicat în Centrul de Hematologie și Transfuzie din București, după metoda indicată de dr. Kondi).

Timpul de protrombină, dozat după metoda Quick în plasma conservată, este prelungit. Acesta se datorește distrugerii factorului V, labil; absența acestuia face ca timpul de convertire a protrombinei în trombină să nu se facă în limitele normale. Dozarea protrombinei, executată însă prin metoda în doi timpi, a dovedit că nu există nicio modificare a procentului de protrombină în sângele conservat. Astfel, sângele conservat, prin prezența fibrinogenului și a protrombinei, își păstrează proprietățile sale, fiind socotit ca cel mai bun hemostatic.

Tehnica transfuziei cu plasmă. Se face cu tubul T.R.T. montat cu un dispozitiv de perfuzie: tub de cauciuc picător și o pensă Hoffmann Transfuzia cu plasmă nu necesită probe de determinare a grupului sanguin sau a compatibilității directe, așa cum se procedează la transfuzia sanguină, însă necesită determinarea probei biologice. Această probă constă în a injecta intravenos de trei ori câte 20 cm^3 plasmă la intervale de 2—3 minute. In timpul pauzelor dintre injecții se urmărește bolnavul din punct de vedere clinic (să nu prezinte senzație de frig, neliniște, dureri lombare, puls accelerat). Dacă bolnavul nu prezintă vreunul din simptomele indicate mai sus, se continuă perfuzia într'un ritm de 10—15 picături pe minut.

Uneori se constată reacții posttransfuzionale după perfuzia cu plasmă, care nu sunt datorite pirogenilor, chiagurilor sau infectării plasmei. Aceste reacții se datoresc unei intoleranțe proteice care apare la unii bolnavi sensibilizați față de plasma umană. Bagdasarov a descris aceste reacții indicând efectuarea unei intradermoreacții cu ser de donator bolnavului în cauză. Dacă după 24 de ore apare o reacție la locul injecției, rezultă că bolnavul e sensibilizat față de serul sau plasma umană. Perfuzia se face după o desensibilizare a organismului primitor printr'o injecție intramusculară de 1 cm plasmă. Perfuzia propriu zisă se execută după 4 — 5 ore pe cale intravenoasă. Autorii sovietici utilizează aceeași tehnică și în transfuziile de sânge total, în cazul când se ivesc astfel de intoleranțe.

Transfuziile cu cantități de plasmă care variază între 500 — 1 000 cc nu necesită cunoașterea grupului sanguin al plasmei și primitorului. Dacă se depășesc aceste cantități se pot produce reacții de hemoliză printr'un aport mare de aglutinine plasmatice incompatibile cu eritrocitele bolnavului. Aceste reacții sunt mai importante în cazul unor leziuni renale și hepatice.

In cazul perfuziilor cu cantități mari de plasmă trebue să se țină seamă de grupul sanguin al bolnavului, pentru a avea compatibilitate între aglutinogenul eritrocitelor primitorului și aglutininele introduse prin plasmă.

Aparatele de perfuzie pentru plasmă trebue să fie prevăzute cu un filtru des din pânză de mătase. Filtrarea plasmei evită astfel multe din reacțiile posttransfuzionale.

Transportul plasmei. Se face în lăzi izoterme, care mențin temperatura de 4° timp de 24 de ore. Capacitatea acestor lăzi este de 6 — 12 tuburi. Plasma este perfect conservată în timpul transportului în aceste lăzi, nesuferind nicio modificare care s'o facă improprie perfuziei.

Plasma defibrinată şi serul uman

Plasma nativă, datorită conţinutului său în fibrinogen, este un preparat instabil. Fibrinogenul, având molecula mare, precipită formând chiaguri mici, care necesită filtrarea prin pânză deasă de mătase în timpul perfuziei. Pe lângă acest inconvenient, care reduce valabilitatea plasmei, prezenţa fibrinogenului în plasma nativă face ca aceasta să se prezinte turbure, opalescentă. Aceasta constitue un inconvenient la examenul macroscopic al stării de sterilitate a plasmei. Datorită acestor neajunsuri s'a recurs la prepararea plasmei defibrinate, prin îndepărtarea fibrinogenului. Serul uman derivă din sânge prin coagulare spontană. Atât plasma defibrinată, cât şi serul, sunt preparate clare, de culoare galbenă-citrin. La aceste produse se poate controla uşor, prin examen macroscopic, prezenţa unui precipitat. Aceste produse sunt conservabile în stare lichidă, la temperatura camerei, timp de 1 — 2 ani.

Modul de preparare al plasmei defibrinate

Plasma nativă este colectată într'un recipient de 500 cm³, peste care se adaugă clorură de calciu soluţie 5%, în proporţie de 15 cm³ pentru 500 cm³ plasmă. Din practică indicăm întrebuinţarea a 20 — 25 cm³ clorură de calciu 5% la 500 cm plasmă, pentru obţinerea unui chiag de fibrină mai dur şi mai bine retractat.

Cantitatea de clorură de calciu adăugată este în raport cu stabilizatorul pe care s'a recoltat sângele. Cantitatea de 15 cm³ clorură de calciu pentru 500 cm³ plasmă este indicată numai în cazul plasmei recoltate cu stabilizatorul nr. 7.

După adăugarea cantităţii necesare de clorură de calciu, plasma este păstrată la temperatura camerei timp de 48 de ore. Apoi se decantează, se filtrează printr'un filtru Seitz şi este repartizată în tuburi T. R. T. Toate aceste operaţii trebue făcute în condiţii de asepsie riguroasă.

Plasma defibrinată, după un timp de conservare variind dela câteva zile până la 2 — 3 săptămâni, prezintă precipitate care se accentuează cu cât preparatul se învecheşte. Apariţia precipitatelor se face mai repede la temperatura camerei şi mult mai repede la 37°. In plasma păstrată la răcitorul electric, aceste precipitate apar mult mai greu.

Şi serul obţinut prin coagularea spontană a sângelui prezintă prin conservare un precipitat fin. Studiile experimentale făcute asupra serurilor imune de animal au arătat că acest precipitat este constituit în mare parte din săruri de calciu.

Compoziţia acestor precipitate este următoarea:

— săpunuri de calciu	66,6%
— proteine denaturate	15 %
— fosfaţi de calciu	3,2%
— carbonaţi de calciu	2,7%
— lipide, colesterol	5 %
— silicaţi, boraţi, săruri de fier cca	7 %

Aceste săruri de calciu, care reprezintă calciul seric preexistent, precipită printr'o variaţie a condiţiilor fizice. Adăugarea de săruri libere, ca fosfaţi, săpunuri sau săruri de calciu provoacă turburarea şi precipitarea serului.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă la serul rezultat prin coagularea spontană a sângelui se formează cu timpul un precipitat constituit în mare parte din săruri de calciu, cu atât mai mult se mărește posibilitatea de precipitare prin adăugarea de clorură de calciu la plasma nativă pentru a obține plasmă defibrinată. Astfel se explică dece plasma defibrinată precipită ușor.

Din lucrările clasice rezultă că serul uman proaspăt, obținut prin coagularea spontană a sângelui, prezintă o toxicitate capabilă să producă accidente grave atunci când este injectat intravenos. Toxicitatea aceasta dispare în produsul conservat 8 — 10 zile. Bordet a arătat că toxicitatea serului proaspăt este datorită prezenței trombinei, care produce accidente prin coagularea intravasculară.

Kondi și Iacobescu au arătat că trombina este prezentă chiar în serul conservat timp de 1 — 2 luni. Prin inactivarea serului la 50° timp de 30′ ei au reușit să obțină un ser uman lipsit de trombină. Această operație nu modifică albuminele și globulinele serului, dar distruge trombina, care începe să se inactiveze la 40°. Experiențele pe iepuri la care au injectat câte 15 — 20 cm³ ser de iepure proaspăt inactivat au arătat lipsa totală de toxicitate.

Ca substituent de sânge, serul se comportă ca și plasma. Lipsa fibrinogenului din ser nu influențează scăderea presiunii oncotice, fiindcă această substanță, fiind formată din molecule mari cu structură liniară, reține apa în cantități mici; în acelaș timp, cantitatea de fibrinogen față de proteinele totale este mică.

Cu toate că este lipsit de fibrinogen și protrombină, serul își păstrează acțiunea hemostatică. Lucrările recente au arătat că nu atât aportul de fibrinogen și protrombină joacă un rol în hemostază, ci mobilizarea protrombinei la nivelul ficatului primitorului. Aceleași calități în ceeace privește acțiunea hemostatică le păstrează și plasma defibrinată, cu toate că este și ea lipsită de fibrinogen și protrombină.

Plasma uscată

Pentru conservarea plasmei timp îndelungat se pot întrebuința metodele care garantează sterilitatea preparatului prin manipulările lui (sistem închis), sau uscarea plasmei proaspete, care în felul acesta este ferită de infecție. Conservarea plasmei mai poate fi asigurată prin adăugarea de substanțe bacteriostatice.

Metodele de uscare a plasmei realizează o conservare de lungă durată, până la câțiva ani, la temperatura obișnuită, fără ca aceasta să se infecteze.

In general, metodele de uscare a substanțelor labile se bazează pe fenomenul de vaporizare. Vaporizarea se poate obține prin evaporare, fierbere și prin sublimare. Evaporarea se produce numai la suprafața lichidului, atunci când tensiunea parțială de vapori a substanței respective este inferioară tensiunii maxime de vapori. Sublimarea este trecerea din stare solidă în stare de vapori. Oricare ar fi modul vaporizării, cantitatea de căldură furnizată este aceeași pentru a trece o anumită cantitate de substanță din stare solidă sau lichidă în stare de vapori.

Metodele obișnuite care servesc la uscarea substanțelor labile se bazează pe fenomenul sublimării. Această tehnică necesită înghețarea în prealabil a substanței de uscat (plasmă, ser, virus, bacterii), apoi trecerea din stare înghețată în stare gazoasă.

Scanned with OKEN Scanner

Balacovschi utilizează o metodă care permite mărirea suprafeţei de uscat şi scurtarea timpului, recomandând introducerea picătură cu picătură a substanţei de uscat în recipient, spre deosebire de alte metode, care preconizează introducerea întregii cantităţi de substanţă, dela început.

Inspirându-ne din lucrările lui Balacovschi asupra metodelor pentru obţinerea plasmei şi serului uscat, noi am adoptat procedeul evaporării plasmei la temperatura obişnuită.

In anul 1950 am realizat un procedeu pentru obţinerea plasmei uscate printr'o modificare adusă metodei citate mai sus. Metoda noastră constă în a aşeza recipientul cu plasma destinată uscării la temperatura răcitorului electric la 4°, ceeace evită schimbări de natură fizico-chimică şi eventuale desvoltări de germeni.

Recipientul în care se usucă plasma se găseşte la temperatura camerei. Acest recipient, după indicaţiile lui Balacovschi, poate fi încălzit până la 37 — 40° şi chiar 45° fără a suferi modificări din punct de vedere fizico-chimic, cu condiţia ca plasma să conţină 2 — 3% glucoză. Adăugarea de glucoză permite această încălzire fără a se produce o denaturare a proteinelor, glucoza fiind un stabilizator al macromoleculelor proteice. In general, metodele utilizate pentru uscarea plasmei recomandă încălzirea recipientului, fie cu aer cald, fie prin intermediul apei calde până la o temperatură convenabilă.

Viteza de evaporare depinde de următorii factori : de diferenţa dintre tensiunea parţială de vapori şi tensiunea maximă, de cantitatea de căldură necesară uscării plasmei, fără ca temperatura obţinută să producă alterarea ei, şi de suprafaţa de uscat : cu cât această suprafaţă va fi mai mare, cu atât evaporarea va fi mai rapidă.

Condiţiile practice cerute de un dispozitiv pentru uscarea plasmei sunt următoarele :

Realizarea unui spaţiu închis, care va conţine produsul de uscat.

Scăderea tensiunii maxime de vapori. Aceasta se obţine cu ajutorul condensorului care permite realizarea unei temperaturi mult inferioare temperaturii produsului de uscat şi care permite o distilare până la uscarea totală (principiul peretelui rece).

Producerea vidului va uşura trecerea moleculelor de apă din dispozitivul cald spre cel rece, totodată eliminând moleculele de gaz care încetinesc mersul evaporării.

Dispozitivul cald trebue să fie cât mai apropiat de dispozitivul rece (condensor).

Capacitatea de uscare a aparatului depinde de diametrul tuburilor. Cu cât diametrul tuburilor care leagă diferitele părţi ale aparatului este mai mare, cu atât randamentul va fi mai mare.

Descrierea dispozitivului de uscare. Aparatul este alcătuit din recipientul în care se usucă plasma (*A*), un dispozitiv (*D*), din care plasma curge picătură cu picătură, debitul fiind reglat cu ajutorul unei pense. Partea aceasta a aparatului, care constitue dispozitivul cald, este legată de condensor (dispozitivul rece) (*C*), unde sunt condensaţi vaporii de apă. Vidul necesar uscării este produs cu ajutorul unei pompe (*P*). Incălzirea dispozitivului *A* se face cu ajutorul unei băi de apă sau de aer cald (termostat la temperatura de 37 — 40°). Condensorul este constituit dintr'un balon Kitasato, cufundat într'un amestec de ghiaţă cu sare, care ne-a permis să obţinem temperatura de —18°.

Scanned with OKEN Scanner

Problema obținerii și experimentării plasmei uscate se împarte în două etape : prima etapă constă în uscarea plasmei, fără denaturarea proteinelor, redisolvarea ei și injectarea intravenoasă pentru a controla toleranța organismului uman față de acest produs, care a fost supus mai multor operații. A doua etapă constă în conservarea acestui produs uscat și stabilirea timpului de conservare, adică a valabilității ei.

Aspectul plasmei uscate. Plasma formează un strat aderent de peretele tubului T.R.T., de culoare galbenă-deschis, cu porțiuni mai închise.

Aspectul plasmei redisolvate. Redisolvarea plasmei se face în tubul receptor în condiții de riguroasă asepsie, introducându-se prin unul din dopurile de închidere apă bidistilată sterilizată, în cantitate necesară pentru a readuce plasma la volumul inițial. Se realizează în câteva minute o soluție limpede de culoare galbenă.

Studiul experimental pe animal. Probele de plasmă uscată, obținute de noi, au fost redisolvate în apă bidistilată și injectate la iepuri. Injecțiile administrate în vena marginală a urechii, în cantitate de 5 cm^3, în mod lent, au fost suportate de animalele de experiență fără vreun simptom. Temperatura animalelor nu depășește normalul. Nu se constată niciun fenomen de intoleranță, imediat sau tardiv.

Studiul clinic. Probele de plasmă uscată, obținute de noi în laboratorul Clinicii I Obstetricale și Ginecologice — Spitalul Filantropia — au fost perfuzate în ziua de 29.III.1950 la două bolnave din clinica I Obstetricală și Ginecologică și în ziua de 1.IV.1950. In total s'au făcut 5 perfuzii cu plasmă uscată și redisolvată.

Perfuziile au fost bine suportate, neproducând niciun simptom obiectiv și subiectiv, imediat sau tardiv. Bolnavele au fost observate continuu din punct de vedere clinic.

Plasma congelată

Prin congelare, plasma poate fi conservată timp îndelungat. După 72 de ore dela recoltarea sângelui, în care timp s'a produs sedimentarea elementelor figurate, plasma este decantată și congelată în răcitoare speciale, la temperatura de —15° până la —20°.

Recipientele cu plasmă destinate congelării se umplu cam până la 90% din capacitatea lor pentru a preîntâmpina distrugerea vaselor în timpul congelării.

Flacoanele cu plasmă congelată se transportă în lăzi sau cutii speciale. Până la expediere, aceste lăzi se păstrează în camere cu o temperatură de —18° —20°; cu cât temperatura este mai scăzută, cu atât plasma poate fi păstrată mai mult timp sub formă congelată.

După autorii sovietici (Bagdasarov) se dau următoarele limite de păstrare a plasmei congelate, în raport cu temperatura :

— 10° . . . . . mai mult de 30 de zile
— 15° . . . . . mai mult de 40 de zile
— 20° . . . . . mai mult de 90 de zile

In timpul păstrării plasmei trebue să se evite schimbările bruște de temperatură.

Pentru întrebuințare, plasma congelată se desghiață : flaconul se pune într'un vas cu apă caldă la temperatura de 37—38°. La începutul desghețării se observă în plasmă flocoane de albumină, care se disolvă

apoi prin încălzire. Pentru a disolva flocoanele rămase, se menţine vasul la 37°, agitând din când în când. Inainte de întrebuinţare, plasma trebue filtrată după procedeul obişnuit. Plasma congelată trebue întrebuinţată imediat după desgheţare. Tehnica transfuziei cu plasmă congelată este identică cu aceea aplicată la plasma nativă.

Soluţia de albumină

Albumina determină în mare parte presiunea oncotică a plasmei. Soluţia de albumină 25% prezintă o vîscozitate egală cu cea a sângelui total. In concentraţie de 40%, vîscozitatea este de patru ori mai mare decât a sângelui. Ţinând seamă de proprietăţile soluţiilor de albumină s'a propus întrebuinţarea lor ca substituenţi de sânge.

Soluţia pură de albumină este puţin stabilă la căldură. Adăugând soluţiilor de albumină o serie de stabilizatori, cum sunt clorura de sodiu, fenilalanina, mandelatul de sodiu, stabilitatea lor creşte. O soluţie de albumină care conţine 1 g °/₀₀ NaCl rezistă timp de 3 luni, iar adăugarea de 1 g acetiltriptofan o face să reziste 15 ore la 60°.

O soluţie de albumină 25% echivalează în ceeace priveşte efectul oncotic cu 450 cm³ plasmă normală şi 500 cm³ plasmă citratată.

Lichidul de ascită

Lichidul de ascită se recoltează dela bolnavii cirotici şi cardiacii decompensaţi. Poate fi utilizat în transfuzii intravenoase în cazuri de hipoproteinemii şi în stări de şoc.

Lichidul trebue să îndeplinească următoarele condiţii: să conţină minimum 10°/₀₀ serine, să fie clar şi steril. După stocare la temperatura de 0 — 5°, lichidul de ascită îşi conservă proprietăţile oncotice. Cele mai bune rezultate se obţin în autotransfuziile cu lichid de ascită.

Lichidul de ascită pentru transfuzii se recoltează prin paracenteză şi se reinjectează imediat cu ajutorul unui aparat obişnuit de perfuzie sanguină.

Perfuziile se efectuează la intervale de 2—3 zile, în dozele următoare: prima în cantitatea de 200 cm³, apoi 500 cm³, ajungând pentru următoarele la cantitatea de 1 000 cm³. Mărirea diurezei constitue efectul favorabil al perfuziilor cu lichid de ascită. Dacă după 5 — 6 perfuzii diureza nu creşte, perfuziile trebue oprite. Ca accidente survine uneori un frison în timpul sau după 10 — 20 de minute dela perfuzie.

Soluţia de globină

Globina este componentul proteic al hemoglobinei; în ceeace priveşte proprietăţile fizico-chimice, ea seamănă cu albuminele. Din molecula globinei, ca şi din cea a albuminei, lipseşte glicocolul. Punctul izoelectric al globinei este la pHi = 6,9 — 7.

Prin hidroliza acidă a hemoglobinei se obţine o globină denaturată, care prezintă proprietăţi deosebite de globina nativă, din compoziţia moleculei de hemoglobină. Punctul izoelectric al globinei denaturate este de pHi = 8,1.

Scanned with OKEN Scanner

Din studiul structurii moleculei de hemoglobină s'a dedus că hemul și globina sunt legați prin valența secundară a atomului de fier, în această moleculă.

Globina este solubilă și stabilă în soluții apoase la un pH = 7,4 și are o greutate moleculară de 34 000. Soluțiile de globină în concentrații de 2 — 6% au fost folosite în injecții intravenoase.

Indicațiile plasmei

Datorită compoziției ei și acțiunii terapeutice, plasma are numeroase întrebuințări în domeniul chirurgical și medical. In ultimii ani, și mai ales în cursul ultimului război, plasma a fost utilizată ca substituent de sânge, cu rezultatele cele mai bune.

Indicațiile multiple ale plasmei se împart în: indicații chirurgicale și medicale.

Indicațiile chirurgicale sunt: stările de șoc, pregătirea preoperatorie, aplicații locale ale plasmei și derivatelor de plasmă.

Indicațiile medicale sunt în medicina internă, pediatrie, dermatologie, neurologie.

Indicațiile chirurgicale ale plasmei pentru diferitele forme de șoc sunt:

Stările de șoc

Șocul prin arsuri

Cauza declanșatoare în șocul prin arsuri este de ordin nervos. Pierderea plasmei, plasmexodia, durerea influențează șocul primar. Temperatura ambiantă joacă și ea un rol. Temperatura de 23 — 25° este cea mai indicată pentru prevenirea șocului. O temperatură prea scăzută sau prea ridicată favorizează apariția șocului. Organismul, sub acțiunea durerii, a micșorării massei sanguine prin plasmexodie, a temperaturii nepotrivite și a desechilibrului ionic, intră în cercul vicios descris mai sus.

Conducerea tratamentului în arsuri. Gravitatea unei arsuri depinde de suprafața arsă a tegumentelor. In arsurile care nu depășesc 10% din suprafața corpului, nu apare șocul. Peste suprafața de 10%, șocul poate apărea. Șocul este constant începând dela 25 — 30% suprafață arsă.

Hemoconcentrația care apare trebue combătută prin plasmă și alte lichide. O problemă grea se pune dela început: care este cantitatea de plasmă ce trebue administrată pentru a combate șocul? Poate exista o terapeutică stabilită dinainte, în funcție de gravitatea arsurii? Metodele care indică cantitatea de plasmă ce trebue administrată se orientează unele după suprafața arsă, altele după gradul de hemoconcentrație stabilit de hematocrit și uneori după măsurarea volumului total al sângelui.

Cantitatea de plasmă necesară apreciată după suprafața arsă: se vor introduce 1 000 cm plasmă pentru fiecare 10% din suprafața arsă. Astfel, pentru arsuri de 30% se vor administra 3 000 cm^3 plasmă.

Cantitatea de plasmă necesară, apreciată după gradul hemoconcentrației: centrifugarea sângelui normal dă 45% elemente figurate și 55% plasmă. In caz de hemoconcentrație, volumul de plasmă fiind diminuat, proporția de eritrocite depășește cifra normală de 45%. Cantitatea de plasmă nece-

sară pentru un adult de talie mijlocie va fi de aproximativ 100 cm³ plasmă pentru fiecare diviziune care depăşeşte cifra normală de 45%. Dacă, de exemplu, hematocritul arată 55% elemente figurate, vom injecta 10 × 100 cm³, adică 1 000 cm³ plasmă.

Acest calcul este valabil atâta timp cât proteinele plasmei se menţin peste 6 g %. Dacă proteinele plasmei bolnavului scad sub 6 g %, trebue mărită doza de plasmă în proporţie de 25% pentru fiecare gram de proteină care scade sub cifra de 6 g %.

Pentru metoda care măsoară volumul total al sângelui cu ajutorul unor coloranţi injectaţi intravenos, cantitatea de plasmă necesară va fi egală cu volumul sanguin pierdut, calculat după diferenţa dintre volumul actual şi volumul sanguin normal pe care ar trebui să-l aibă bolnavul stabilit după greutatea corpului.

Aceste metode, care se bazează, una pe întinderea suprafeţei arse, alta pe valoarea hematocritului sau pe volumul total al sângelui, nu s'au arătat metode perfecte. In multe cazuri, dacă ne conformăm acestor cifre matematice, putem face greşeli mari. Aceste măsurători nu pot fi respectate. Astfel, de exemplu, 4 litri de plasmă pentru o arsură de 40% nu pot fi egale cu de patru ori o arsură de 10%. Intervin alţi factori care modifică valoarea acestor calcule. Trebue să ţinem seamă de calitatea suprafeţelor arse, de greutatea corpului şi de adâncimea arsurii, adică de gradul ei. Astfel, de exemplu, unele regiuni, cum sunt gâtul, scrotul, faţa, sunt mult mai susceptibile de a prezenta un edem masiv decât antebraţul sau gamba. Zonele carbonizate nu se edemaţiază la fel de pronunţat ca zonele mai puţin arse.

In ceeace priveşte greutatea corpului, în mod normal massa lichidelor interstiţiale este egală cu 23 — 25% din greutatea corpului. S'a demonstrat experimental că, în arsuri, expansiunea extracelulară nu poate depăşi 50% din greutatea corpului. Dacă se depăşeşte această cifră, organismul nu poate supravieţui. In arsurile mai mari, această expansiune extracelulară a lichidelor creşte faţă de normal cu aproximativ 10 — 12% din greutatea corpului, deci pierderea de plasmă este în funcţie de greutatea corpului.

S'a pus atunci problema găsirii unei metode care să corespundă organismului bolnav al arsului. Metodele descrise mai sus ţin seamă numai de cantitatea de plasmă. Vom vedea că alţi factori, în afară de plasmă, joacă un rol important în arsuri. Echilibrul electrolitelor reprezintă un factor principal în patogenia arsurilor.

Semnele clinice, ca tensiunea arterială, pulsul, starea generală a bolnavului, ne sunt de mare folos în conducerea tratamentului, însă orice bolnav în stare de şoc compensat poate oricând să treacă în stare de şoc decompensat, fără ca aceste semne clinice să fie în stare să ne dea indicaţii prognostice.

In ultimul timp s'a aplicat o nouă metodă cu bune rezultate în conducerea tratamentului prin administrare de lichide la arşi. Această metodă constă în a măsura diureza bolnavului din oră în oră, în tot timpul administrării lichidelor, prin aplicarea unei sonde.

Când această diureză se menţine în jurul cifrei de 50 cm³, atunci aportul de lichide este suficient, dar nu exagerat. Dacă diureza orară trece de 50 sau 100 cm³, atunci există riscul unui aport exagerat de lichid. Putem provoca în acest caz edem pulmonar sau cerebral.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă diureza este sub 50 cm³ putem avea două posibilități: sau aportul de lichide este insuficient și trebue mărit, sau există o turburare a funcției de secreție renală. Cum putem ști dacă suntem în fața primei posibilități sau celei de a doua? Administrăm bolnavului pentru scurt timp o cantitate oarecare de lichide. Dacă aportul de lichide este insuficient ,diureza crește. Dacă diureza nu crește, atunci avem de a face cu o turburare a funcției renale. Aportul de lichide nu poate fi crescut, pentrucă riscăm să pierdem bolnavul prin edem pulmonar sau cerebral. Acești bolnavi, care nu răspund prin creșterea diurezei la un aport de lichid, mor aproape 100%, prognosticul lor fiind deci grav,

Lichidele indicate a fi administrate sunt în primul rând plasma, apoi glucoza care este diuretică și aduce caloriile necesare metabolismului.

Pentru a asigura o diureză bună în arsurile grave, plasma și glucoza s'au arătat insuficiente. Injecțiile cu plasmă, cu plasmă concentrată și cu glucoză n'au dat rezultate satisfăcătoare, nici în cazurile de arsură experimentală la animale, nici în cazurile de arsuri accidentale la om. Pe lângă plasmă, echilibrul ionic este acela care asigură o diureză abundentă și corectarea tabloului sanguin.

Astfel s'a demonstrat că ionul de sodiu joacă un rol deosebit de important. Sodiul se fixează în țesuturile arse în cantități foarte mari. Intrucât există o scădere a clorului urinar, paralelă cu scăderea proteinelor din sânge, s'a încercat injectarea intravenoasă a clorurii de sodiu fără rezultate favorabile. Dimpotrivă, administrarea ionului de sodiu sub formă de săruri alcaline, ca bicarbonat de sodiu, împreună cu plasma produce o creștere foarte mare a diurezei. Ionul sodic administrat pe cale bucală sub formă de lactat de sodiu dă cele mai bune rezultate; mult mai bune rezultate se obțin atunci când este asociat cu mici cantități de plasmă.

Tehnica tratamentului cu lactat de sodiu este următoarea: la internare se administrează arsului o injecție cu morfină pentru a-i calma durerile. Este culcat pe cearșafuri sterile și se începe imediat administrarea de lactat de sodiu izotonic 1,85 g %, pe cale bucală, din sfert în sfert de oră. Lactatul de sodiu se prepară cu sirop zilnic proaspăt și se administrează 7 — 10 litri, sub controlul diurezei orare. Suprafețele arse se pansează cu o pomadă sulfamidată sau cu pulbere de sulfamidă, fără pansament compresiv. Mulți autori recomandă pansamentul compresiv, pentru a micșora edemul, și în felul acesta a opri pierderea plasmei din circulație.

Alții contraindică pansamentul compresiv, susținând că prin compresiune se astupă limfaticele prin coagularea limfei, împiedicând reîntoarcerea proteinelor interstițiale în circulația bolnavului. Marea cantitate de proteine plasmatice îngrămădită în țesuturile edematiate nu este pierdută pentru organism. Sub influența tratamentului cu lactat de sodiu, fără aplicare de pansament compresiv, aceste proteine se reîntorc în circulația bolnavului. In felul acesta se explică uneori faptul paradoxal de readucere la normal a proteinemiei, fără administrare de plasmă sau sânge, rezultate obținute numai prin corectarea desechilibrului ionic.

In caz de vărsături se va introduce soluția izotonică de lactat de sodiu pe cale intravenoasă. La 6 — 12 ore dela începutul acestui tratament apare un debit urinar abundent. Astfel tratate arsurile nu s'a observat albuminurie sau uremie, cu toate că, în astfel de cazuri, oliguria și azotemia fac parte din tabloul clinic obișnuit al arsurilor.

Scanned with OKEN Scanner

Unii autori au injectat în perfuzie sulfatul de sodiu în soluţie izotonică 2,5 g %, care asigură o diureză masivă.

Şocul postoperator

Este un şoc complex, caracterizat prin turburări neuro-endocrine. Actul operator duce la modificări fizico-chimice.

Starea de şoc postoperator este caracterizată în cazuri mai grave prin : tensiune arterială scăzută, acidoză, permeabilitate capilară crescută, hemoconcentraţie.

In şocul postoperator plasma are o indicaţie deosebită. Pe lângă acţiunea mecanică de ridicare a tensiunii arteriale, plasma corectează hipoproteinemia datorită nu numai stării de şoc, adică pierderii de plasmă, dar şi nevoile crescute în proteine, în aminoacizi ale organismului operat, pentru a repara ţesuturile lezate. Plasma are deasemenea o acţiune hemostatică.

Se va ţine seamă de corectarea turburărilor chimice ale sângelui. Se va injecta, astfel, soluţie salină fiziologică, soluţie clorurată pentru hidratarea bolnavului şi combaterea scăderii clorului plasmatic şi a sodiului plasmatic. Acidoza se va combate prin săruri alcaline, ca bicarbonatul de sodiu. De un mare folos sunt injecţiile cu extracte de glandă corticosuprarenală. In astfel de cazuri, o deosebită importanţă o prezintă transfuzia cu sânge integral, care dă rezultate tot atât de bune ca şi plasma. Sângele diluat în momentul transfuziei cu soluţia salină fiziologică dă rezultate bune în cazuri de hemoconcentraţie accentuată.[1]

Şocul traumatic

Administrarea de plasmă în şocul traumatic combate hemoconcentraţia, corectând pierderea massei sanguine. Cantitatea injectată va fi apreciată după starea clinică, controlând tensiunea arterială şi pulsul bolnavului până la revenirea lor aproape de normal. Pentru a combate starea de acidoză se administrează săruri alcaline de sodiu, cu bicarbonat de sodiu.

Tratamentul şocului, prin somnoterapie, constitue o achiziţie a concepţiei sovietice asupra patogeniei şocului traumatic. Asratian, bazându-se pe teoria lui Pavlov asupra rolului defensiv şi curativ al inhibiţiei de protecţie în stările depresive, preconizează această metodă prin somn în stările de şoc.

Asratian a introdus în formula sa substanţe somnifere, care produc o stare de somn fiziologic, fără o scădere pronunţată a tensiunii arteriale şi fără modificări ale ritmului respirator. In compoziţia formulei intră clorura de calciu, substanţă cu o acţiune de tonificare capilară, micşorând în acelaş timp starea de permeabilitatea capilară crescută şi cunoscută pentru rolul ei antianafilactic.

Alcoolul intră deasemenea în formula lui Asratian ; rolul său constă în mărirea volumului circulant al massei sanguine. De asemenea, prezintă o uşoară acţiune anestezică. După S. I. Spasocucoţchi, alcoolul are o acţiune nutritivă, fiind complect asimilat în organism şi are o acţiune de stimulare generală, micşorând efectul arteriodepresiv al substanţelor nocive.

Scanned with OKEN Scanner

Lichidul lui Asratian este compus din două formule :

Soluția A		*Soluția B*	
Clorură de sodiu	8 g	Uretan	1,2 g
Bromură de sodiu	0,75 g	Veronal	0,15 g
Bicarbonat de sodiu	0,60 g	Clorură de calciu	1,5 g
Apă bidistilată	500 g	Glucoză	17 g
		Alcool pur	15 g
		Apă bidistilată	50 g

Se injectează intravenos aproximativ 10 cm³ pe kilocorp. Soluțiile *A* și *B* se amestecă înainte de întrebuințare în proporție de 10 cm soluție *A* pentru 1 cm soluție *B*. După statistica autorului, se obțin rezultate favorabile în 80% din cazuri. Efectul terapeutic în cazuri grave de șoc trebue întărit cu doze mari de sânge sau plasmă.

Lichidul Binet-Strumza are următoarea compoziție :

Soluție salină fiziologică 8 ‰	1 000 cm³
Bicarbonat de sodiu	3,5 g
Tiosulfat de sodiu	4 g

Acest substituent poartă denumirea de lichid antișoc, prin bicarbonatul de sodiul care alcalinizează și tiosulfatul de sodiu care este antianafilactic. Se injectează intravenos 3 — 4 litri în 24 de ore.

Lichidul de substituție Fedorov (Ț. I. P. C.) are următoarea formulă :

Clorură de sodiu	15 g
Clorură de potasiu	0,2 g
Eucodal	0,08 g
Efedrină	0.2 g
Apă distilată	1 000 cm³

Acest substituent se repartizează în tuburi de 250 cm³ și se sterilizează. Prezența eucodalului în formulă prezintă față de morfină avantajul unui efect analgetic de lungă durată și lipsa unei acțiuni depresive asupra aparatului cardio-vascular. Efedrina mărește tensiunea arterială, ameliorează activitatea inimii și a centrului respirator.

Lichidul Selțovschi (Ț.I.P.C.) :

Clorură de sodiu	7 g
Clorură de potasiu	0,2 g
Sulfat de magneziu	0,04 g
Glucoză	54 g
Mixtura Vaibel	3,3 g
Apă bidistilată	1 000 cm³

După sterilizarea soluției indicate mai sus se adaugă 88 cm³ alcool 96° și se repartizează în tuburi de 250 — 500 m³, ermetic închise prin sudare.

Se prepară deasemenea soluții concentrate de substituent Selțovschi în tuburi de 50 cm³. Inainte de întrebuințare, aceste lichide concentrate se diluează cu apă bidistilată sterilă.

Transfuziile cu acest substituent sunt contraindicate în traumatisme craniene, turburări cardiace, datorită faptului că în compoziția sa intră soluția gluco-alcoolică.

Șocul hemoragic.

In mod obișnuit, tratamentul șocului hemoragic se face prin transfuzii cu sânge integral. In lipsa acestuia se transfuzează plasmă. Alți sub-

stituenţi ai sângelui, cum ar fi soluţia salină fiziologică şi formulele cu electrolite, produc o ameliorare de scurtă durată (1 — 2 ore) şi starea de şoc se reinstalează într'o formă mult mai gravă. Substituenţii cu moleculă mai mare (dextranul) pot fi întrebuinţaţi cu bune rezultate în locul plasmei.

Şocul obstetrical.

In travaliu întâlnim toate condiţiile apariţiei şocului neuro-umoral. Durerea care însoţeşte travaliul, traumatismul provocat de ştergerea şi dilatarea colului sau prin diferite manevre obstetricale, acidoza care se accentuează prin efortul muscular depus de contracţia uterină la un organism cu rezervă alcalină scăzută, pierderea sanguină, duc la o diminuare a volumului sângelui circulant. In aceste cazuri, pe lângă tratamentul care se aplică şocurilor în general, transfuzia cu plasmă sau cu sânge este obligatorie.

Ocluzia intestinală

Datorită opririi circulaţiei la nivelul ansei interesate, ischemia duce la leziuni vasculare şi la permeabilitate capilară crescută. Pe cale reflexă apare o transvazare de plasmă, un transudat care inundă atât lumenul intestinal, cât şi cavitatea peritoneală. Peretele intestinal este edemaţiat. Rezultă o hemoconcentraţie cu stare de şoc, scăderea clorului plasmatic, mai ales când survin vărsături, şi o stare de intoxicaţie, datorită substanţelor toxice absorbite prin intestin. Pe lângă intervenţia chirurgicală, transfuzia cu plasmă şi corectarea desechilibrului ionic sunt obligatorii.

Dilataţia acută postoperatorie a stomacului şi ocluzia intestinală postoperatorie

Tratamentul dilataţiei acute postoperatorii a stomacului constă în rehidratarea bolnavului cu plasmă şi soluţie salină fiziologică, clorurarea organismului cu soluţie clorurată, evacuarea conţinutului stomacal, infiltrarea bilaterală a splanhnicului, etc. Poziţia genupectorală, cu capul jos şi pelvisul sus, este o manevră care, aplicată dela început, poate suprima instantaneu această stare.

Tratamentul ocluziei intestinale se face prin plasmă, rehidratare, infiltrări bilaterale repetate ale splanhnicului cu novocaină. Rahianestezia dă rezultate bune uneori. Aspiraţia continuă a lichidului, cu o sondă Einhorn sau Abbot, care coboară în intestin, dă rezultate bune.

Peritonitele şi pleureziile

Pierderile masive prin exudat în cavităţile seroase, mai ales când sunt acute, duc la o stare de şoc prin hemoconcentraţie. Transfuziile cu plasmă dau cele mai bune rezultate.

Pregătirea preoperatorie

Combaterea hipoproteinemiei. Starea proteinelor sanguine joacă un rol important în practica chirurgicală. Proteinele totale se găsesc în sângele

Scanned with OKEN Scanner

normal în cantitate de 80 g°/₀₀. Raportul : $\frac{serumalbumine}{serumglobuline}$ este egal cu 1,65, iar raportul : $\frac{proteine\ plasmatice}{proteine\ labile\ hepatice}$ este egal cu 1/30.

Raportul : $\frac{proteine\ labile\ hepatice}{proteine\ celulare} = 1/30$, ceeace înseamnă că 1 g de proteină plasmatică corespunde la 30 g proteine labile hepatice și 1 g proteină labilă hepatică corespunde la 30 g proteine celulare. Deci, pentru 1 g proteină circulantă există 30 g proteine labile hepatice și 30 × 30, adică 900 g proteine celulare. Pe de altă parte, 900 g proteine celulare corespund la 4500 g greutate de țesut muscular.

Toate aceste calcule sunt necesare pentru a înțelege că un bolnav care pierde 1 g proteină plasmatică pierde 900 g proteină tisulară sau 4500 g din greutatea corporală. In practică, însă, această scădere nu se poate constata riguros, pentrucă retenția de apă compensează în parte pierderea de proteine.

Tratamentul hipoproteinemiei se face pe cale bucală astfel : se administrează proteine, mai ales sub formă de hidrolizate obținute prin acțiunea fermenților proteolitici, sau proteine din carne, brânză sau lapte, fie pe cale bucală, fie prin tub stomacal sau duodenal.

Pe cale intravenoasă se utilizează transfuziile cu plasmă în cantități mici și repetate, de 100 — 150 cm³, care dau rezultate mai bune decât cantitățile mari. Aceste transfuzii se repetă zilnic sau la două zile. Unii autori sunt de părere că hipoproteinemia se corectează mult mai bine cu transfuzii de sânge integral decât cu plasmă. Corectarea hipoproteinemiei produce și dispariția anorexiei rebele, care se întâlnește des la astfel de bolnavi.

Combaterea diatezelor hemoragice. Plasma, atât proaspătă, cât și conservată, își păstrează proprietățile hemostatice prin conținutul în fibrinogen și protrombină, așa cum a fost dovedit prin dozarea protrombinei, prin metoda în doi timpi.

Pe lângă acest aport de substanțe cu acțiune hemostatică, plasma, ca și transfuzia cu sânge integral, produce o mobilizare a protrombinei hepatice din organismul primitor.

Bolnavii cu turburări de coagulare care se supun operațiilor chirurgicale se tratează cu plasmă sau sânge integral pentru a corecta aceste turburări. Un rol deosebit de important prezintă această pregătire preoperatorie în practica de nas-gât-urechi, unde se lucrează în cavități greu de abordat, care nu permit pansarea sau ligaturarea vasului care sângerează. In astfel de cazuri, hemostaza se bazează pe mijloacele proprii ale organismului.

Pregătirea preoperatorie cu plasmă dă cele mai bune rezultate. Efectul este și mai bun dacă se asociază și vitaminele C și K. Este important de știut că modificarea timpului de coagulare, care se produce chiar în timpul transfuziei cu plasmă, nu durează mai mult de 6 — 10 ore. La fel se întâmplă și cu restul hemostaticelor, care nu au un efect mai lung. Pentru o bună conduită de tratament, plasma trebue injectată cu câteva ore înainte de operație și eventual repetată după intervenție. Nu trebue deci perfuzat bolnavul cu o zi înainte de intervenție, așa cum se procedează în unele cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

Cantităţile de plasmă necesare pentru corectarea coagulabilităţii sângelui sunt mici.

Am avut ocazia să corectăm în multe cazuri timpul de coagulare al bolnavilor, dela 25 — 30′ la normal numai cu 20—40 cm³ plasmă injectată intravenos. Cu o cantitate de 40 cm³ plasmă am corectat timpul de coagulare al unui hemofilic dela 1 oră şi 30 de minute la 15 minute, deci foarte aproape de normal, corectare care se produce imediat după injectarea plasmei (Kondi).

Aplicaţii locale ale plasmei şi derivatelor de plasmă

Plasma a fost supusă unui proces de fracţionare care a dat ca rezultat separarea ei în diverse substanţe proteice, obţinute prin diferite procedee fizico-chimice. Fiecare din aceste derivate se utilizează în terapeutică sub diferite forme.

Fibrinogenul, care condiţionează proprietăţile fizice ale chiagului, poate fi întrebuinţat ca hemostatic local sub formă de pudră, spumă sau bureţi de fibrină. Peliculele de fibrină au o întrebuinţare în neurochirurgie, înlocuind duramater, fără să producă aderenţe.

Un derivat plasmatic de mare importanţă terapeutică este *trombina* (preparată la Centrul de Hematologie şi Transfuzie din Bucureşti, de Kondi şi Iacobescu)

Trombina este întrebuinţată în hemoragiile secundare la hemofilici şi la cei cu alte diateze hemoragice, ca tratament local, cu rezultate bune. Astfel, se aplică în hemoragii după extracţii dentare sau după operaţii de nas şi gât, la cei cu timpul de coagulare prelungit, care prezintă hemoragii difuze secundare şi la hemofilici. Modul de întrebuinţare este următorul : se redisolvă trombina uscată în 2 cm³ apă şi se fac aplicări locale cu tampoane de vată sau tifon. In caz de hemoragii dentare la hemofilici se apliçă, în alveola sângerândă, un mic tampon de vată imbibat cu soluţie de trombină. Hemoragii nazale, epistaxisuri rebele sau hemoragii postoperatorii se tratează printr'un tamponament nazal cu comprese imbibate în soluţie de trombină.

Se pot trata cazuri de hemoragii postextracţii dentare, la hemofilici, prin aplicaţii locale de bureţi de fibrină imbibaţi cu trombină, obţinând oprirea imediată a hemoragiei.

Trombina s'a întrebuinţat cu succes în aplicarea grefelor de piele, realizând o lipire a grefonului în condiţii fiziologice. Se stropeşte suprafaţa pielei cu plasmă, apoi cu soluţie de trombină şi imediat se aplică grefa, care se fixează prin coagularea plasmei.

Rupturile de organe se tratează după aceeaşi metodă, obţinând bune rezultate : astfel, un ficat rupt poate fi sudat prin stropirea buzelor plăgii cu plasmă, apoi cu soluţie de trombină. Buzele plăgii se menţin două-trei minute lipite, timp care este necesar pentru a realiza o sudură şi oprirea hemoragiei, cu condiţia ca buzele plăgii să nu fie sub tracţiune puternică.

După datele lui Cudreaşov, plăgile de război, la care hemoragia nu poate fi oprită prin aplicare de garou, se tratează prin pansament local cu comprese imbibate cu trombină, realizând oprirea hemoragiei. Cudreaşov arată că fiecare soldat sovietic are o fiolă de trombină în trusa de pansament.

Scanned with OKEN Scanner

După rezultatele obținute de către Markoff în tratamentul hemoragiilor gastro-duodenale prin trombină, Kondi și Iacobescu au încercat administrarea de trombină în cazuri de hemoragii gastro-duodenale la Spitalul de Urgență.

Administrând trombină la un număr de opt bolnavi, concomitent cu perfuzii de sânge mici și repetate, am observat că încetarea hemoragiilor s'a făcut într'un timp mai scurt decât la bolnavii martori, care n'au primit decât perfuzii de sânge, fără administrare de trombină. Am mai constatat că în toate cazurile tratate cu trombină și perfuzii cu sânge nu s'a produs nicio repetare a hemoragiilor, cât timp bolnavii au stat internați la spital.

In hemoragiile gastro-duodenale, trombina se administrează pe cale bucală, disolvându-se cantitatea de 1 cm de substanță activă uscată în 5 sau 10 cm^3 apă de robinet; se dau 2 până la 4 cm^3 de substanță activă uscată, în 24 de ore.

In cazurile de hemoragii gastro-duodenale, trombina fiind administrată per os, Kondi și Iacobescu au studiat acțiunea sucului gastric asupra trombinei, constatând că sucul gastric amestecat cu trombină nu are nicio influență asupra acțiunii coagulante a trombinei. Un contact de 24 de ore al trombinei cu sucul gastric, ținut la 37°, nu anulează acțiunea coagulantă.

Indicații medicale

Medicina internă

Plasma are un câmp vast de intrebuințare în diferitele afecțiuni: ciroze hepatice, nefrite cronice, nefroze și nefroză lipoidică, amiloidoză renală, edeme carențiale, diateze hemoragice ca: hemofilia și purpura Werlhof, ictere și atrofia acută galbenă a ficatului. In toate aceste afecțiuni, așa cum a arătat Bagdasarov, plasma are o acțiune de substituire înlocuind proteinele pierdute sau absența de factori utili, și o acțiune de stimulare generală a mijloacelor de apărare ale organismului, prin ameliorarea funcțiilor hepatice și creșterea metabolismului bazal, creșterea tonusului simpatic, creșterea funcției glandelor cu secreție internă.

In ciroza hepatică găsim o hipoproteinemie datorită insuficienței hepatice și pierderii de proteine prin lichidul de ascită, provocată de staza portală. Tratamentul cu plasmă, ridicând nivelul proteinelor sanguine, favorizează absorbția lichidului peritoneal. Rezultate și mai bune se obțin dacă injectăm plasmă concentrată de patru ori.

Cirozele ascitogene se pot trata cu bune rezultate injectând intravenos lichid de ascită, provenind dela acelaș bolnav.

In amiloidoza renală, în nefroza lipoidică, în edemele carențiale, pe lângă celelalte mijloace de a combate hipoproteinemia, plasma ocupă un loc de frunte.

In afecțiunile medicale, cantitățile de plasmă sau sânge injectate trebue să fie mici nedepășind 100 cm pentru o perfuzie. Administrarea se face în perfuzie lentă de 2—3 ore, mai ales la cei cu insuficiență hepatică.

In tratamentul diatezelor hemoragice, plasma are o întrebuințare importantă. Hemofilia se tratează cu succes, atât în timpul accidentelor hemoragice, cât și pentru tratamentul de întreținere. Tratamentul acciden-

Scanned with OKEN Scanner

telor se face intens şi repetat, cu cantităţi mici de 50 — 100 cm^3 plasmă zilnic sau de două ori pe zi. Tratamentul de întreţinere pentru prevenirea accidentelor se face cu cantităţi mici, 20 — 40 cm^3 plasmă, de două ori pe săptămână, asociat cu vitamina K şi C.

Factorul antihemofilic izolat din fracţiunea I îşi conservă acţiunea în stare uscată şi poate fi injectat intravenos în scop terapeutic. Injectarea a 200 mg din fracţiunea I reduce timpul de coagulare dela 50 la 10 minute timp de 6 ore, efect care se obţine cu 50 cm^3 plasmă sau 100 cm^3 sânge integral proaspăt.

Efectul plasmei în hemofilie constă într'un aport de factor antihemofilic şi protrombină, turburarea fiind o încetinire a procesului de formare a trombinei, datorită unei eliberări reduse de trombokinază. Se crede că factorul antihemofilic este un factor indispensabil formării trombokinazei. Coagularea prelungită a sângelui hemofilic rezultă prin încetinirea fenomenului de activare a protrombinei în trombină.

Bolile infecto-contagioase

Rolul sângelui şi al plasmei în bolile infecto-contagioase este bine cunoscut, însă insuficient aplicat. In astfel de cazuri, sindromul vascular, care constă în apariţia unui colaps periferic, va fi combătut nu numai cu tonice periferice şi extracte corticosuprarenale, ci este necesară umplerea patului vascular cu lichide, cu soluţie salină fiziologică, soluţie glucozată dar în special cu plasmă. Cea mai bună cale de administrare este calea intravenoasă. Căile subcutanate sau intramusculare nu se recomandă, datorită absorbţiei insuficiente şi foarte încetinite.

Plasma mai are şi o acţiune antiinfecţioasă, care se manifestă prin aportul de anticorpi şi prin şocul coloidoclazic descris de Bogomoleţ în transfuzie.

Acţiunea antiinfecţioasă a plasmei constă într'un aport de opsonine, antitoxine şi alţi anticorpi şi în proprietatea ei antitriptică. Proprietatea antitriptică se manifestă prin calitatea plasmei de a inhiba acţiunea tripsinei. Datorită faptului că fermenţii microbieni sunt în mare parte proteolitici, activitatea lor nocivă asupra organismului bolnav va fi cu atât mai atenuată cu cât proprietatea antiproteolitică a sângelui va fi mai mare. Transfuzia cu sânge sau plasmă produce o stimulare, atât a puterii bactericide a serului bolnavului, cât şi a puterii antitriptice, favorizând lupta organismului contra germenilor microbieni.

Prin şocul coloidoclazic, transfuzia produce o floculare a miceliilor sensibilizate; microbii şi toxinele lor, fiind supuse acţiunii de floculare, sunt făcute inofensive.

Zucov a publicat cazuri de întrerupere a evoluţiei scarlatinei, tratată cu transfuzii de sânge, din prima zi de boală.

Teoria lui Bogomoleţ despre coloidoclazie este o teorie pur umorală. Ea nu ţine seamă de rolul sistemului nervos şi nu poate fi deci considerată, după părerea lui Blinov, drept o explicare justă a mecanismului de stimulare a transfuziei sanguine. După Blinov, acţiunea de stimulare a sângelui transfuzat depinde în primul rând de acţiunea sângelui asupra interoceptorilor vasculari cu acţiune consecutivă asupra sistemului nervos central şi prin intermediul acestuia asupra tuturor organelor şi ţesuturilor organismului.

Scanned with OKEN Scanner

Pediatrie

Copilul se naște cu hipoprotrombinemie fiziologică, mai accentuată la imaturi. Această hipoprotrombinemie explică sensibilitatea nou născutului la injecțiile cu soluția salină fiziologică sau cu soluție cloruratâ. Numai γ- globulina, globulina legată de anticorpi, se găsește în cantitate mai mare, atât la făt, cât și la nou născut, fiind de proveniență maternă.

Tratamentul cu plasmă aplicat la imaturi dă rezultate bune. Administrarea se poate face pe cale subcutanată. Plasma corectează nu numai hipoproteinemia, ci și hipoprotrombinemia. Hipoprotrombinemia este o afecțiune obișnuită la nou născuți și se datorește insuficienței hepatice care se instalează în timpul icterului fiziologic. Excesul de bilirubină, care provine din hemoliza eritrocitelor, încarcă funcțiile hepatice, diminuând elaborarea de protrombină. Carența în vitamina K accentuează la rândul său hipoprotrombinemia la nou născut. Prin aportul de protrombină, plasma evită accidentele hemoragice care apar la nou născuți.

In boala hemolitică a nou născutului, în formele de icter grav sau anemie eritroblastică, există o puternică lezare a ficatului, care duce uneori în câteva luni la ciroză. Pe lângă excesul de bilirubină, leziunile hepatice se datoresc și unei afinități citotoxice selective a anticorpilor anti-Rh pentru celula hepatică, ca și pentru nucleii dela baza creierului. Datorită leziunii hepatice, apare în aceste afecțiuni o hipoproteinemie cu hipoprotrombinemie pronunțată.

Pe lângă transfuzia sau exsanguino-transfuzia cu sânge integral, plasma intră în tratamentul bolii hemolitice a nou născutului.

Plasma se întrebuințează cu succes în prevenirea unor boli contagioase infantile ca rujeola, din cauza conținutului ei în anticorpi. Același efect îl are serul adulților. O acțiune mai intensă o are serul de convalescenți, deoarece conține mai mulți anticorpi, administrat pe cale subcutanată în primele 4 — 5 zile din perioada de incubație. Un derivat al plasmei, γ- globulinele, se întrebuințează tot în acest scop fiindcă conține anticorpii în stare concentrată.

Alte indicații în pediatrie sunt stările de deshidratare, mai ales în toxicoză și atrepsie. Laringita striduloasă sau traheobronșică, caracterizată prin început brusc cu răgușală, jenă respiratorie pronunțată, febră și tuse, cedează în timpul cel mai scurt prin injecții cu plasmă concentrată, reducând edemul aproape în mod instantaneu. Doza de plasmă administrată variază cu vârsta, de obicei în cantitatea de 25 — 40 cm^3.

Dermatologie

Plasmoterapia se întrebuințează în diferite afecțiuni dermatologice, ca o metodă de desensibilizare nespecifică, pentru o serie de dermatoze de sensibilizare cu antigene neprecizate, ca : eczeme, prurite, prurigouri, psoriazis.

Acțiunea plasmei este o acțiune de desensibilizare, o acțiune antianafilactică prin șocul proteic. Bogomoleț a arătat că sensibilizarea se însoțește de o labilitate a miceliilor sensibilizate. Șocul coloidoclazic descris de el, care se declanșează în urma unei izohemotransfuzii, produce totdeauna o floculare a miceliilor sensibilizate, având ca efect o desensibilizare a celulelor.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul cu plasmă administrată intrasternal, în cazurile de psoriazis, dă rezultate mult mai bune decât tratamentul pe cale intravenoasă.

Neurologie

In ultimii ani s'au obținut rezultate bune prin aplicarea tratamentului cu plasmă în unele afecțiuni neurologice ca scleroza în plăci sau mielite cronice cu caracter degenerativ. Modul de acțiune al plasmei nu se cunoaște. Se presupune că plasma ar aduce anumiți factori care lipsesc bolnavului, sau acționează pur și simplu prin stimularea mijloacelor de apărare ale organismului.

MASSA ERITROCITARA

Sângele recoltat în tuburi T.R.T. și păstrat la răcitorul electric la 4° se separă în trei straturi: un strat inferior, format din eritrocite, un strat mijlociu albicios subțire, format din elementele albe și trombocite și un strat superior alcătuit din plasmă. După decantarea plasmei, în tub rămân cele două straturi: inferior și mijlociu, constituite din eritrocite, leucocite și trombocite, care alcătuesc ceeace numim massa eritrocitară. Cu toate că plasma a fost îndepărtată, massa eritrocitară este destul de fluidă pentru a fi injectată intravenos.

Intrebuințare. Massa eritrocitară este indicată în cazuri de anemie, unde este nevoie de un aport mare de eritrocite sub un volum mic de sânge injectat. Indicații speciale sunt la bolnavii la care o creștere a massei sanguine reprezintă un pericol, cum sunt cardiacii, hipertensivii și bolnavii cu afecțiuni pulmonare acute bilaterale (pneumonie bilaterală sau bronhopneumonie cu focare multiple).

Massa eritrocitară se întrebuințează proaspătă în ziua preparării sau cel mai târziu după 24 — 48 de ore. După o conservare mai lungă, se formează chiaguri. In aceste cazuri, massa eritrocitară trebue filtrată prin filtru de mătase înainte de a fi transfuzată.

Massa eritrocitară resuspendată. Dacă cantitatea de plasmă decantată este înlocuită cu o cantitate egală dintr'o soluție izotonică, se obține massa eritrocitară resuspendată. Resuspendarea eritrocitelor se poate face cu soluție salină fiziologică. Aceasta nu conservă însă eritrocitele, și massa eritrocitară astfel resuspendată trebue folosită imediat după preparare.

La Centrul de Hematologie și Transfuzie din București se folosește o rețetă pentru resuspendarea massei eritrocitare, care permite nu numai o bună preparare, dar și o conservare pentru un timp mai îndelungat. Metoda utilizată se aplică după indicațiile Institutului de Hematologie și Transfuzie din Moscova.

Rețeta nr. 8 pentru resuspendarea eritrocitelor
(Institutul de Hematologie și Transfuzie din Moscova)

Zaharoză	80	g
Glucoză	6	g
Citrat disodic	3,5	g
Albucid	1	g
Rivanol	0,01	g
Apă bidistilată	1 000	cm³

Indicații: Cantitatea de plasmă decantată este înlocuită cu o cantitate egală din soluția nr. 8.

Massa eritrocitară conservată cu această rețetă are o valabilitate de 20 de zile. Sterilizarea acestei soluții se face la 1,2 atm., timp de 30 de minute.

Zaharoza și citratul disodic din rețeta nr. 8 pot fi înlocuite cu rezultate bune prin glucoză și citrat trisodic, așa cum se procedează la Centrul de Hematologie și Transfuzie din București:

Glucoză	80	g
Citrat trisodic	3,5	g
Acid clorhidric nr. 1	7	cc
Albucid	1	g
Rivanol	0,01	g
Apă bidistilată	1 000	cm^3

Acidul clorhidric n/1 este introdus în formulă în scopul acidificării mediului și astfel se împiedică caramelizarea glucozei. Sterilizarea se face la autoclav, la 1,2 atm., timp de 30 de minute. Timpul de conservare (valabilitate) al produsului preparat cu această rețetă este de 8 — 10 zile.

Indicații. Massa eritrocitară resuspendată are o largă întrebuințare. Pe lângă aportul în elemente figurate, acest produs mai conține și plasmă.

Transfuziile cu massă eritrocitară sunt indicate în anemiile post-hemoragice; pierderile acute de sânge se tratează cu succes.

MASSA LEUCOCITARĂ

Dacă îndepărtăm plasma și eritrocitele din cele trei straturi ale sângelui conservat, obținem massa leucocitară care formează stratul mijlociu.

Massa leucocitară se poate prepara în felul următor: se decantează toată cantitatea de plasmă din tubul T.R.T. prin capătul superior; tubul rămânând în poziție verticală, se înțeapă cu un ac cauciucul care închide extremitatea inferioară a tubului, lăsând eritrocitele să curgă prin ac. Când stratul leucocitar care plutește pe sedimentele de eritrocite ajunge la extremitatea tubului, oprim scurgerea. Se obțin astfel 5 — 10 cm^3 sânge, care conțin o cantitate de leucocite egală cu cele conținute în 300 cm^3 sânge.

Massa leucocitară nu constitue un înlocuitor de massă sanguină. Acest preparat se întrebuințează în unele afecțiuni ca agranulocitoza sau panmieloftizia. Se realizează în felul acesta o excitare a seriei albe din sistemul hematopoietic. Massa leucocitară produce după 6 — 8 zile de conservare o excitare mai puternică a măduvei decât massa care provine dela un sânge proaspăt. Acest efect se explică prin faptul că alterarea leucocitelor pune în libertate substanțe cu acțiune excitantă asupra seriei albe. Se știe că orice celulă distrusă în organism servește ca un excitant pentru înmulțirea celulelor seriei respective (Ujanschi).

SÂNGE LIPSIT DE AGLUTINOGENI ȘI AGLUTININE ALE SISTEMULUI GRUPURILOR AB O

Dacă scoatem dela un sânge de grupă 0 (I) toată cantitatea de plasmă și o înlocuim cu o cantitate egală de plasmă dela un sânge de grupă AB (IV), obținem un sânge lipsit de aglutinogen și aglutinine.

Acest fel de sânge se întrebuințează în cazurile de boală hemolitică a nou născutului prin izoimunizarea în sistemul grupurilor A-O-B: de

exemplu, dacă o mamă face parte din grupa A (II) și copilul din grupa B (III), prin creșterea titrului aglutininei β din serul mamei și trecerea transplacentară a acestei aglutinine în circulația sanguină a fătului, copilul se îmbolnăvește de boala hemolitică, manifestată fie prin anemie eritroblastică gravă, fie prin icter grav. In astfel de cazuri, copilul trebue tratat prin transfuzie sau exsanguino-transfuzie. Sângele întrebuințat trebue să fie un sânge compatibil cu sângele copilului și cu aglutinina β dela mamă. Cu toate că copilul din exemplul nostru face parte din grupa B (III), nu se recomandă să transfuzăm sânge B (III), care este incompatibil cu aglutinina β prezentă în organismul copilului. Cel mai bun sânge este acela lipsit de aglutinogen și aglutinine, adică sediment de eritrocite O (I) spălate și resuspendate în plasmă de sânge AB (IV).

SÂNGELE PLACENTAR

Alături de sângele recoltat dela donatori, sângele placentar constitue o specialitate de sânge de un mare folos terapeutic.

Sângele placentar se recoltează în tuburi T.R.T. de capacitate 100 — — 150 cm³ prin intermediul unui cauciuc lung de 50 cm. Stabilizatorul nr. 7, descris mai sus, se întrebuințează în aceeași proporție ca și pentru recoltarea sângelui de donator.

Tehnica recoltării sângelui placentar: imediat după nașterea copilului, cordonul ombilical se secționează între două pense. Se punctionează apoi capătul matern al cordonului, prin acul montat de tubul T.R.T. Tubul se așează sub nivelul patului, agitând ușor pentru a amesteca mai bine sângele cu soluția conservantă. Atât recoltarea cât și închiderea tubului se fac în condiții de strictă asepsie. Dela o placentă se recoltează de obicei 50 — 80 cm³ sânge.

Sângele placentar se recoltează numai dela femei cu nașteri normale și făt sănătos. Nu se recoltează dela femei cu antecedente de malarie, tuberculoză, sifilis, cu stări infecțioase sau cu lichidul amniotic scurs de mult timp.

Intrebuințare. Sângele placentar se întrebuințează în diferite stări patologice, pentru aportul de hemoglobină, hormoni și stimulatori biologici.

DERIVATE SANGUINE FOLOSITE IN APLICĂRI LOCALE

Pasta de eritrocite

Modul de preparare. La 500 cm³ apă distilată se adaugă: 10 cm³ hidrat de sodiu sol. n/1, sulfatiazol 2,5 g, rivanol 0,1 g și 16 g agar-agar. După amestecare, lichidul se sterilizează la autoclav la 1,5 atm., timp de 30 de minute.

După sterilizare, soluția se răcește până la 40 — 50°; la această temperatură amestecul rămâne încă lichid și i se adaugă 500 cm³ sediment de eritrocite, agitând până la obținerea unui amestec omogen. In cazul când soluția de geloză s'a răcit sub temperatura de 40°, ea se coagulează. Pentru a o readuce în stare lichidă se fierbe în apă și se scade din nou temperatura lichidului până la 45 — 50°, înainte de a fi amestecat cu sedimentul de eritrocite.

Scanned with OKEN Scanner

Amestecul obținut, de consistența unei paste, se păstrează în borcane de 1 000 cm³, cu dop de sticlă, la temperatura de 4°. Valabilitatea preparatului este 3 — 4 luni. Pasta de eritrocite, repartizată în mod steril în borcane cu dop de sticlă, de 100 cm³, poate fi transportată la distanță.

Tehnica prevede ca la soluția de geloză cu penicilină să se adauge sedimentul de eritrocite. La Centrul de Hematologie și Transfuzie din București se utilizează formula în care penicilina a fost înlocuită cu sulfatiazol și rivanol. Hidratul de sodiu se adaugă în scopul stabilizării sulfatiazolului. Formula veche prezenta inconvenientul că acțiunea penicilinei era limitată la câteva zile.

Pasta de eritrocite este utilizată cu bune rezultate pentru grăbirea cicatrizării plăgilor atone, deasemenea în tratamentul ulcerelor varicoase, escarelor. Acțiunea terapeutică a pastei de eritrocite este datorită glutationului, creatinei, hemoglobinei și alantoinei pe care le conține. Deasemenea, pasta de eritrocite conține o mare cantitate de proteine asimilabile la nivelul plăgilor.

Pudra de eritrocite

Se obține prin uscarea la vid a sedimentului de eritrocite. Massa granulară obținută trebue pulverizată înainte de întrebuințare. Este utilizată cu rezultate bune în tratamentul arsurilor întinse.

SUBSTITUENȚI ARTIFICIALI

SOLUȚII CRISTALOIDE

Substituenții de sânge preparați cu soluții cristaloide sunt cunoscuti de mult timp. Incă din secolul al XIX-lea soluția de clorură de sodiu (serul fiziologic) a fost întrebuințată ca înlocuitor al sângelui.

Soluția salină fiziologică are și astăzi o largă întrebuințare, în special în cazurile unde este necesar să se realizeze un aport de lichide pe cale parenterală. Sub denumirea de soluție salină fiziologică se înțelege clorura de sodiu în concentrație de 9 g °/₀₀. Soluția prezintă un punct crioscopic de — 0,056. Dimensiunea moleculei de clorură de sodiu este respectiv de 1,9/1,9 și 3,6/3,6 Å.

Soluția salină fiziologică nu îndeplinește toate condițiile unui bun substituent. Un bun lichid de substituție trebue să fie nu numai izotonic, dar și izoionic, adică să fie cât mai asemănător prin compoziția lui ionică cu compoziția plasmei umane, deasemenea trebue să aibă proprietăți de substanță tampon. Soluția salină fiziologică îndeplinește numai condițiile de izotonie.

Soluția salină fiziologică, injectată în cantități mari pe cale intravenoasă, poate provoca accidente de edem pulmonar, mai ales la bolnavii cu hipoproteinemie. Soluția de clorură de sodiu se recomandă în stări de deshidratare, la bolnavii cu o circulație periferică bună, având proteinemia normală.

S'au prezentat o serie de soluții fiziologice care conțin un amestec complex de săruri, a căror compoziție se apropie de compoziția cristaloidă a plasmei umane (soluția Ringer, Locke, Tyrode).

Scanned with OKEN Scanner

Soluţia fiziologică Ringer

Clorură de sodiu	9	g
Clorură de calciu crist.	0,2	g
Clorură de potasiu	0,1	g
Bicarbonat de sodiu	0,1	g
Apă bidistilată q.s.ad.	1 000	cm³

Se disolvă ingredientele în apă în ordinea indicată şi se sterilizează la 100°, timp de 30 de minute.

Soluţia fiziologică Ringer-Locke

Clorură de sodiu	9	g
Clorură de potasiu	0,42	g
Clorură de calciu crist	0,24	g
Glucoză	1	g
Bicarbonat de sodiu	0,5	g
Apă bidistilată q.s.ad.	1 000	cm³

Soluţia fiziologică Tyrode

Clorură de sodiu	8	g
Clorură de potasiu	0,20	g
Clorură de calciu	0,10	g
Clorură de magneziu	0,10	g
Bicarbonat de sodiu	1	g
Glucoză	1	g
Apă	1 000	cm³

In Uniunea Sovietică s'a preparat lichidul lui Barinştein-Babschi (1936) din apă de mare sterilă, filtrată şi saturată cu bioxid de carbon.

La Institutul de Hematologie şi Transfuzie din Moscova se utilizează soluţia cristaloidă „infuzin", care a fost introdusă în practica medicală.

Infuzinul are următoarea compoziţie:

Clorură de sodiu	8	g
Clorură de potasiu	0,2	g
Clorură de calciu	0,25	g
Sulfat de magneziu	0,05	g
Bicarbonat de sodiu	0,8	g
Fosfat monosodic	0,13	g
Apă bidistilată	1 000	cm³

Această soluţie are posibilităţile unei adevărate soluţii fiziologice prin izotonia, izoionia şi puterea de tamponare. Saturarea soluţiei cu bioxid de carbon măreşte eficacitatea lichidului; el are o acţiune de excitare a centrului respirator şi vasomotor.

Sterilizarea infuzinului se face la autoclav în fiole închise, la o presiune de 1,2 atm., timp de o oră. Soluţia este foarte stabilă, perfect limpede şi poate fi utilizată după un timp nelimitat de păstrare.

Cercetările clinice au dovedit că lichidul este bine suportat de bolnavi în doze de 2 litri şi mai mult. Poate fi utilizat atât pe cale subcutanată cât şi intravenoasă, în stările de deshidratare care reclamă înlocuirea apei pierdute de organism. Este contraindicat în cazurile de decompensare cardiacă şi edem pulmonar.

Prin cercetări experimentale asupra seroterapiei artificiale, în restabilirea massei sanguine după hemoragii, s'a dovedit că soluţiile saline izotonice părăsesc repede patul vascular. După o oră dela injectare, cea mai mare parte din lichid a suferit fenomenul dializei, iar după 2 — 3 ore, massa sanguină este redusă la cantitatea iniţială.

Scanned with OKEN Scanner

Soluțiile saline hipertonice întârzie dializa lichidului perfuzat timp de 3 — 4 ore. In stările de șoc și hemoragie acută este util ca soluțiile cristaloide să fie administrate în asociație cu sânge sau plasmă.

Lichidele antișoc

Lichidele antișoc sunt soluții cristaloide speciale, care pe lângă izotonia, izoionia și puterea tampon, mai conțin și alte substanțe cu acțiune vasculară și unele cu acțiune asupra sistemului nervos central. Școala sovietică, bazându-se pe învățătura pavlovistă, a elaborat o serie de lichide antișoc. Aceste lichide conțin produse cu efect asupra sistemului nervos central superior pentru a pune în repaus scoarța cerebrală și a influența, în sens curativ, desechilibrul nervos și umoral care apare în stările de șoc.

Lichidele antișoc întrebuințate de școala sovietică sunt:

1. *lichidul lui Popov*;
2. *lichidul I.C.T.S.* (Selțovschi);
3. *soluția Asratian*;
4. *soluția I.C.T.S.* (Fedorov);
5. *soluția I.T.S.* (Leningrad).

In compoziția lichidelor Popov și Selțovschi intră alcoolul. Pirogov a arătat rolul favorabil al alcoolului în stările de șoc. Cercetările făcute mai târziu, atât de școala sovietică, cât și de alți autori, au confirmat eficacitatea alcoolului injectat în soluții 10%, pe cale intravenoasă (Obrazțov, Veseolchin, Frazir) în tratamentul șocului. Alcoolul are o acțiune anestezică, reprezintă un bun material nutritiv, fiind complect asimilat în organism și ridică temperatura corpului, producând o creștere a massei sanguine circulante.

Lichidul lui Popov. Lichidul nr. 3 al lui Popov se compune dintr'un amestec de glucoză sol. 15% și alcool soluție 10%. Transfuzia acestor lichide se face în doze de 250 — 500 cm³, în stările de șoc, fără pierderi mari de sânge. Când soluția Popov se injectează în doze mai mari de 250 cm³ se recomandă să se injecteze simultan pe cale subcutanată o doză corespunzătoare de insulină.

Soluția I.C.T.S. *după formula* **Selțovschi:**

Clorură de sodiu	7	g
Clorură de potasiu	0,2	g
Sulfat de magneziu	0,04	g
Glucoză	54	g
Amestecul lui Veibel	3,3	g
Apă bidistilată	1 000	cm³

După sterilizarea soluției, se adaugă 80 cm³ alcool 96% și se repartizează în flacoane închise de 250 — 500 cm³. Se prepară soluții concentrate de lichid Selțovschi în fiole de 50 cm³. Inainte de întrebuințare, aceste soluții concentrate se diluează cu apă distilată sterilă.

Soluțiile glucozo-alcoolice sunt contraindicate în leziunile traumatice craniene, miocardice sau valvulare

Soluția lui Asratian. In formula lichidului lui Asratian se găsesc substanțe care provoacă un somn apropiat cu starea de somn fiziologic, fără scăderea pronunțată a tensiunii arteriale sau apariția de turburări respiratorii.

Lichidul lui Asratian se compune din două soluții :

Soluția A			*Soluția B*		
Clorură de sodiu	8	g	Uretan	1,2	g
Bromură de sodiu	0,75	g	Veronal	0,15	g
Bicarbonat de sodiu	0,6	g	Clorură de calciu	1,5	g
Apă bidistilată	500	cm³	Glucoză	17	g
			Alcool rectificat	15	g
			Apă bidistilată	50	cm³

Soluția pentru transfuzie se prepară amestecând 10 cm³ soluție A cu 1 cm³ soluție B. Amestecul celor două soluții se face totdeauna înainte de transfuzie. Se administrează intravenos în doze de 9 — 11 cm³ pe kilocorp, în medie, 300 — 500 cm³ lichid în 30 — 45 de minute.

Ca și în cazul substituentului Fedorov, în șocuri grave se va întări acțiunea lichidului cu transfuzii de sânge sau plasmă.

Soluția I.C.T.S. *după rețeta lui* **Fedorov**

Clorură de sodiu	15	g
Clorură de calciu	0,2	g
Eucodal	0,08	g
Efedrină	0,2	g
Apă distilată	1 000	cm³

Este o soluție sterilizabilă; se fiolează în fiole de 250 cm³. Prezența eucodalului în formulă face ca acest lichid injectat intravenos să aibă o acțiune narcotică. Prin suprimarea senzației de durere care vine din regiunea traumatizată, se înlătură o cauză importantă în declanșarea șocului. Efedrina asigură creșterea presiunii arteriale, îmbunătățește activitatea inimii și a centrului respirator. Calciul reduce permeabilitatea capilară.

Lichidul Fedorov produce o creștere rapidă a tensiunii arteriale, în cazurile grave de șoc traumatic de război, timp de 20 — 30 de minute. In stările ușoare de șoc, acest lichid poate fi întrebuințat singur. Pentru stările grave de șoc, transfuzia cu sânge sau plasmă este obligatorie.

Acest lichid produce o narcoză suficientă pentru intervențiile chirurgicale urgente la șocații la care administrarea unui narcotic obișnuit nu este permisă.

Soluții antișoc întrebuințate de Institutul de Transfuzie din Leningrad

Soluția nr. 28.	Clorură de sodiu	7,5	g
	Tripaflavină	0,005	g
	Glucoză	50	g
	Hedonal	1	g
	Sulfat de magneziu	4	g
	Apă distilată	1 000	cm³
Soluția antișoc nr. 25	Clorură de sodiu	7,5	g
	Glucoză	30	g
	Sulfat de magneziu	3	g
	Alcool rectificat	20	g
	Rivanol	0,02	g
	Apă distilată	1 000	cm³
Soluția antișoc nr. 43	Clorură de sodiu	8	g
	Clorură de calciu	2	g
	Glucoză	50	g
	Veronal	0,8	g
	Alcool rectificat	50	g
	Albastru de metilen	0,002	g
	Apă distilată	1 000	cm³

Aceste soluții se injectează în doze de 250 — 500 cm³.

Dintre substituenții sângelui indicați în șocurile anafilactice citățm:

Lichidul antișoc Binet-Strumza. Acest lichid conține:

Soluție salină fiziologică $8^0/_{00}$ . . .	1 000	cm^3
Bicarbonat de sodiu	3,5	g
Tiosulfat de sodiu	4	g

Bicarbonatul este un alcalinizant, iar tiosulfatul e antianafilactic; se injectează intravenos 3 — 4 litri în 24 de ore.

Soluția de glucoză $47^0/_{00}$ nu are o întrebuințare curentă ca substituent de sânge. Introdusă în organism, glucoza pătrunde prin difuziune în celule. Glucoza administrată în cantitate de 100 g pe zi reduce consumul de proteine și dislocarea potasiului celular. Soluțiile de glucoză sunt utilizate în clinică datorită proprietăților lor antitoxice, diuretice și de hidratare.

SOLUȚIILE DE PROTIDE

Protidele sunt constituite din aminoacizi de greutate și dimensiuni moleculare mici. Aminoacizii și polipeptidele se administrează pe lângă cale orală, subcutanată, intramusculară, și pe cale intravenoasă. In clinică sunt utilizați in scopul corectării deficiențelor proteice, contribuind la regenerarea proteinelor tisulare. Injecțiile cu aminoacizi pe cale intravenoasă sunt utilizate cu bune rezultate în tratamentul înfometaților.

SOLUȚII COLOIDALE

Soluțiile cristaloide descrise până în prezent cuprind substanțele cu molecula mai mică de 28 Å. Fiind constituite din substanțe cu moleculă mică, părăsesc rapid patul vascular, având astfel un efect de scurtă durată. Un alt inconvenient al acestor soluții constă în faptul că produc o scădere a presiunii coloid-osmotice, deci un dezechilibru hidric între plasmă și țesuturi, prin diluarea sângelui.

Pentru a asigura menținerea substituenților timp îndelungat în circulație, se recomandă amestecarea soluțiilor cristaloide cu componente coloidale, a căror moleculă depășește 28 Å.

Dextranul este un produs obținut prin acțiunea enzimatică a germenului *Leuconostoc mesenteroides* asupra zaharozei. Proprietățile acestui germen au fost descrise încă din 1878 de Țiencovschi.

Principiul metodei de preparare a dextranului este următorul: se cultivă *Leuconostoc mesenteroides* pe zaharoză, la termostat, la temperatura de 20 — 38°, timp de 15 zile. După acest interval de timp se obține o massă gelatinoasă. Din punct de vedere biochimic se produce o schimbare a moleculei de zaharoză în fructoză și glucoză, sub acțiunea germenului. Fructoza este metabolizată și se produce concomitent o polimerizare a glucozei, obținându-se un produs de greutate moleculară foarte mare, care depășește câteva milioane, și cu putere dextrogiră.

Produsul astfel obținut se tratează cu alcool și precipitatul obținut este supus unei acțiuni de hidroliză, până se obțin molecule de dimensiunile proteinelor plasmatice. Moleculele obținute au greutăți inegale, cuprinse între 60 000 — 70 000 până la 500 000.

Soluțiile injectabile de dextran se prepară în soluție salină fiziologică 9 $/_0$. In concentrație de 6% are o presiune osmotică egală cu a sângelui și un pH 6,8 — 7.

Dextranul constitue un excelent substituent al sângelui, datorită mărimii sale moleculare. Se metabolizează complect în organism și nu are putere cumulativă sau antigenică. Dextranul este sterilizabil la autoclav, rămâne steril la orice temperatură timp îndelungat. Injectat pe cale intravenoasă, el este eliminat prin urină în proporție de 20% în primele 24 de ore. Poate fi injectat în cantități mari de 4 — 10 litri în 24 de ore.

Indicații clinice. Se recomandă în special în stările de șoc.

Polivinilpirolidonul este o substanță comercializată sub numele de „Substozan". Este utilizat în terapeutică în tratamentul hemoragiilor și în stările de șoc, în soluție de 25%. Deasemenea, se întrebuințează ca vehicul pentru unele medicamente, cu scopul de a le prelungi acțiunea farmacodinamică.

Serotransfuzinul I.C.T.S. Școala sovietică recomandă ca substituenți de sânge soluții de cristaloide amestecate cu ser uman. O astfel de soluție este „Serotransfuzinul", care se obține prin amestecarea a patru părți dintr'o soluție cristaloidă cu glucoză și o parte ser uman.

Soluția se sterilizează la autoclav timp de o oră, la 1,5 atm. Se adaugă în condiții de strictă asepsie partea corespunzătoare de ser uman.

Clorură de sodiu	7,5	g
Clorură de potasiu	0,2	g
Clorură de magneziu	0,2	g
Fosfat de sodiu monobazic	0,0518	g
Fosfat de sodiu bibazic	0,176	g
Glucoză	10	g
Apă distilată	1 000	cm^3

Serotransfuzinul se păstrează în fiole închise. Soluția este limpede, verde-gălbui-deschis. In cazurile când apar precipitate sau floculări, fiolele nu vor fi întrebuințate.

Experimentarea clinică a arătat că serotransfuzinul în doze de 1 — 2 litri dă rezultate bune în tratamentul șocului traumatic, hemoragic și în stările de deshidratare.

SUBSTITUENȚI DE ORIGINĂ ANIMALĂ

Serul heterolog. Incercările de a transfuza serul de animal la om datează de multă vreme. Școala sovietică deține prioritatea prin lucrările lui Socolov, care a efectuat prima oară în 1847 o injecție cu ser de viței la un bolnav de holeră, cu bune rezultate. Incercările făcute ulterior au dovedit că se produc accidente grave după transfuzia cu ser de altă specie. Numeroși cercetători au încercat prin diferite procedee să modifice natura serului de animal, cu scopul de a obține un produs injectabil intravenos la om.

Pentru ca un ser de animal să poată fi injectat la om, trebue să îndeplinească următoarele condiții: să nu fie antigenic, să nu aibă acțiune aglutinantă sau hemolitică pentru sângele uman și să nu fie toxic.

In războiul din 1914 — 1918 a fost utilizat serul de cal în câteva cazuri grave chirurgicale, fără accidente. In al doilea război mondial, s'a pus din nou problema utilizării serului heterolog, ca substituent de sânge. In 1940, Lengenhagger, prin diluarea și fierberea serului de animal, a reușit să obțină un preparat lipsit de proprietăți anafilactogene și heterogene, pe care l-a întrebuințat la bolnavi în doze de 600 cm^3.

In 1945, Massous aplică următoarea metodă pentru pregătirea plasmei de bovidee pentru transfuzie : plasma citratată de bovine se tratează cu formol și după câteva minute cu amoniac. Plasma este apoi diluată cu o cantitate dublă de apă distilată, astfel încât concentrația de proteine să ajungă aproximativ la 4%. Soluția este încălzită la 100° ; după răcire se filtrează, se repartizează în fiole și se tindalizează. Plasma tratată în în felul acesta se decolorează ușor și devine opalescentă. pH-ul diferitelor probe variază între 7,2 — 7,5 ; vîscozitatea este cuprinsă între 1,4 — 1,8.

Soluția de formaldehidă utilizată pentru distrugerea puterii antigenice este întrebuințată în diluții de 1/500 000.

V. Larsen indică următoarea metodă de formaldehizare a serului de bovine :

Serul clar separat prin centrifugare se tratează cu o soluție de formaldehidă 0,35% și hidroxid de amoniu la un pH-= 7,2. La unele preparate s'a adăugat în volume egale soluție de glucoză 6%, dar această adăugire produce precipitate, încât s'a renunțat la acest procedeu. Serul se încălzește în porțiuni de 20 cm³ pe baie de apă în fierbere, la temperatură constantă. Se filtrează prin tifon steril, se repartizează în fiole și se păstrează la răcitorul electric la 4°.

Se utilizează sângele de bovidee și nu de alte specii animale, fiindcă plasma de bovine are o cantitate de proteine apropiată de plasma umană.

In 1943, Bélenchi pune la punct o metodă de preparare a serului de vite cornute mari, care permite transfuzarea în doze mari la om, cu bune rezultate. Se pot injecta până la 4 litri de ser, fără apariția unor complicații posttransfuzionale grave.

Acest ser a fost denumit de autor „ser nespecific de specie" și este lipsit de specificitate de grup, de specificitate de specie și de proprietăți anafilactice, ceeace permite să fie transfuzat la bolnavi în mod repetat, la orice interval de timp.

Serul este ușor opalescent, gălbui. Conține 4,52% albumine și 5,75% globuline. Vîscozitatea = 1,8 — 2 ; pH = 8,2. Se păstrează în flacoane de 250 cm³. Se conservă la temperatura camerei timp de un an, fără să piardă proprietățile terapeutice. Are aceleași efecte terapeutice ca și transfuzia cu plasmă umană.

Indicațiile terapeutice sunt : șocul, hemoragia acută, hipoproteinemia, procesele inflamatorii purulente, arsurile etc., Este contraindicat în stări alergice, tuberculoză pulmonară (forme evolutive), cancere înaintate.

Reacțiile constatate după transfuzia cu ser nespecific de specie sunt : hiperemii ale feței, dispnee, frison, uneori cefalee sau dureri lombare. Intreruperea transfuziei face să dispară repede aceste reacții. Inainte de transfuzie este obligatoriu să se facă proba biologică. Metoda perfuziei este cea mai indicată.

Albumina bovină. Soluțiile de albumină obținute din plasma bovină după îndepărtarea globulinelor sunt lipsite de toxicitate și de putere antigenică.

Gelatina este o scleroproteidă, în constituția căreia intră glicină, prolină și hidroxiprolină. Se prepară prin hidroliza colagenului din oase și piele. Greutatea moleculară a acestei scleroproteide depinde de faza hidrolizei sau încălzirii. Gelatina se obține prin autoclavarea oaselor, tendoanelor și pielei diferitelor animale. Gelatina este solubilă în apă la cald,

Scanned with OKEN Scanner

nu se coagulează prin căldură. Injectată intravenos corectează stările de hipoproteinemie, însă în parte se elimină nemodificată prin urină.

Gelatina de peşte. Soluția de gelatină de pește 7% soluție salină fiziologică are o presiune osmotică egală cu a sângelui.

METODE DE STUDIU AL LICHIDELOR DE SUBSTITUȚIE

Studiul lichidelor de substituție obținute artificial necesită o serie de cercetări hematologice, de chimie, fizică, fiziologie, farmacodinamie și fiziopatologie. Un bun lichid de substituție trebue să îndeplinească anumite cerințe ale organismului bolnav, contribuind la înlăturarea stării de dezechilibru survenit. Cea mai importantă întrebuințare a lichidelor de substituție este combaterea stării de șoc. Șocul fiind un fenomen complex, lichidele antișoc trebue să îndeplinească o acțiune multilaterală, în scopul de a rupe cercul vicios și a readuce funcțiile organismului la normal.

Suprimarea durerii cu ajutorul diferitelor substanțe medicamentoase necesită o cunoaștere precisă a substanțelor care intră în compoziția lichidului și o dozare a acțiunii farmacodinamice, în scopul stabilirii pragului-limită peste care ar deveni dăunătoare.

Combaterea acidozei se obține cu ajutorul diferitelor substanțe tampon care intră în compoziția lichidului.

Substanțele componente trebue să fie stabile, să fie ușor sterilizabile la autoclav, să nu fie incompatibile chimic sau farmacodinamic.

Corectarea hipotensiunii arteriale prin creșterea massei sanguine, ameliorarea circulației, duc la dispariția stării de anoxie, înlăturând în felul acesta un factor de mare importanță în menținerea stării de șoc. Creșterea massei sanguine prin injectarea intravenoasă a lichidului de substituție este un fenomen care se obține atât cu soluție salină fiziologică, cât și cu cele mai complexe lichide. Timpul de menținere a massei sanguine crescute variază dela lichid la lichid (după natura lichidului). Substituenții cristaloizi, datorită moleculei lor mici, părăsesc rapid patul vascular. Acțiunea lor în stările de șoc este și mai trecătoare, datorită permeabilității capilare exagerate. In consecință, la fel de trecătoare este și creșterea massei sanguine, care scade din nou odată cu dispariția lichidului din arborele vascular. Corectările massei sanguine prin lichidele cristaloide depind de natura lichidului și de starea bolnavului : de obicei se obțin corectări cuprinse între 20 — 30′ sau de o oră și jumătate până la 2 ore.

Lichidele cristaloide antișoc caută să compenseze ușoara lor dializare prin capilare, prin adausul de substanțe cu acțiune diferită farmacodinamică, în scopul de a corecta multiplele dezechilibre survenite.

Cel mai bun efect terapeutic se obține cu lichidele coloidale care rămân timp îndelungat în circulație, menținând massa sanguină în limitele normale și asigurând schimburile necesare menținerii activității vitale. Lichidele coloidale artificiale au o acțiune pur mecanică de substituție a massei sanguine pierdute și de ridicare a tensiunii arteriale. Menținerea lor în circulație, datorită mărimii moleculare, constitue factorul principal, prezentând astfel o superioritate netă față de cristaloide. La prepararea unui astfel de substituent artificial, prin alegerea unor molecule cât mai mari, studiul de chimie fizică ne conduce la precizarea proprietăților soluției, proprietăți de care depind în mare parte calitățile lichidului.

Scanned with OKEN Scanner

Primul stadiu constă în alegerea unei concentrații potrivite între faza dispersă și mediul de dispersie, în așa fel încât să corespundă la o presiune osmotică egală sau ușor superioară sângelui. Un lichid cu o presiune osmotică superioară presiunii sângelui rămâne un timp mai îndelungat în circulație. Acest fapt se explică prin concentrația mai mare a lichidului față de cel izotonic, iar creșterea inițială a presiunii osmotice a sângelui, obținută prin injectarea lichidelor hipertonice, produce o chemare de apă din țesuturi spre sânge, fenomen care oprește și întârzie dializarea substituentului, prin endoteliul vascular.

Determinarea presiunii osmotice a lichidelor cristaloide se face prin determinarea scoborîrii punctului de înghețare cu ajutorul crioscopului Beckmann.

In cazul lichidelor coloidale, determinarea presiunii osmotice prezintă o mare dificultate datorită faptului că particulele coloidale sunt încărcate electric, din care cauză solurile posedă proprietățile electroliților. In afară de aceasta, ionii de electrolite care există totdeauna în hidrosoluri, intrând în echilibru cu aceștia, modifică foarte mult valoarea presiunii osmotice.

Substanțele coloidale care reprezintă soluri naturale și geluri, fără să fi fost supuse niciunui fel de diviziune prealabilă, cum sunt proteinele, au o structură macromoleculară complexă și, datorită greutății moleculare foarte mari, presiunea lor osmotică nu poate fi determinată prin metodele obișnuite. Determinarea presiunii osmotice pentru aceste lichide coloidale se face prin metode directe. In practică se utilizează membrane semipermeabile de colodiu. Principiul acestei metode se bazează pe faptul că o soluție separată de solventul său printr'o membrană semipermeabilă atrage solventul prin membrană. Prin determinarea înălțimii soluției putem deduce presiunea osmotică.

Studiul vîscozității lichidului

Soluțiile coloidale au o vîscozitate mai mare decât mediul de dispersie. La soluri se cunoaște numai o mărire a vîscozității, care se produce odată cu mărirea concentrației fazei disperse, spre deosebire de soluții, unde se pot produce scăderi de vîscozitate sub influența unor săruri.

Vîscozitatea reprezintă forța de frecare internă dintre particulele fazei disperse în mediul de dispersie în timpul mișcării soluției într'o direcție oarecare. Particula coloidală nu este o simplă particulă dispersă care există în afara mediului de dispersie, ci un sistem complex, compus dintr'un nucleu care reprezintă particula dispersă, înconjurat de un înveliș format din mediul de dispersie, formând ceeace s'a denumit miceliu. Sfera de lichid, alături de particula dispersă, se numește liosferă. Liosfera are diferite dimensiuni și se găsește direct sub dependența forțelor de atracție intermoleculare. Solurile compuse din particule complexe, cu structură poroasă și formate din mai multe particule, reține lichidul nu numai prin forțele de atracție, dar și prin forma lor geometrică.

Vîscozitatea este cu atât mai mare cu cât liosfera are dimensiuni mai mari și este mai stabilă. Astfel de sisteme se numesc liofile. Pe de altă parte, vîscozitatea crește cu cât particulele primare sunt grupate în mai multe agregate, adică atunci când nu există o stare de dispersiune completă.

La prepararea unui substituent coloidal trebue să dirijăm în aşa fel vîscozitatea, încât să avem o vîscozitate mare pentru o concentraţie mică de fază dispersă. O vîscozitate mare a lichidului înseamnă că acesta are molecula mare, care nu dializează prin membrane şi poate fi reţinut timp îndelungat în arborele vascular; sau moleculele nu sunt voluminoase, însă dispersia lor nu este complectă şi formează agregate de molecule.

Pentru a obţine un lichid coloidal care să se menţină cât mai mult în circulaţie, este nevoie de molecule mari colodiale sau de molecule mai mici, cu un mare grad de dispersie, însă incomplect disperse, adică grupate în agregate de mai multe molecule.

Pentru a obţine o dispersie complectă sau incomplectă, prezenţa sau absenţa anumitor ioni în soluţia coloidală dirijează gruparea sau disocierea moleculelor coloidale. Cu cât diminuă sarcina electrică a moleculelor, cu atât există o tendinţă spre o stare de dispersie incomplectă.

Variaţiile vîscozităţii unui sistem coloidal sunt influenţate de prezenţa sau absenţa anumitor ioni în soluţie. La concentraţii egale de fază dispersă faţă de mediul de dispersie putem influenţa repartiţia particulelor coloidale în aşa fel încât să corespundă cerinţelor unui bun substituent de sânge.

Studiul vîscozităţii se face cu ajutorul vîscozimetrului Ostwald.

Pentru studiul dimensiunilor particulelor coloidale folosim metoda ultracentrifugării, care realizează o sedimentare forţată a particulelor. Studiul formei particulelor coloidale se face prin metodele cu ajutorul cărora se analizează structura coloidală: astfel, lumina polarizată arată o birefringenţă de scurgere pentru particulele coloidale anizodiametrice. Vîscozitatea de structură ne dă indicaţii asupra formei particulelor; în ultimul timp, folosirea microscopului electronic a permis fotografierea particulelor coloidale.

Studiul toxicologic

După stabilirea proprietăţilor fizico-chimice ale lichidului de substituţie este necesar un studiu toxicologic pentru a preciza doza limită injectabilă pe cale intravenoasă, la animal. Se injectează la o serie de iepuri cantităţi crescânde din lichidul de substituţie şi se urmăreşte felul în care reacţionează animalele, raportând cantitatea de lichid injectată pe kilocorp.

Din punct de vedere toxicologic, un lichid de substituţie trebue să îndeplinească condiţia ca injectat la animal în cantităţi mari, egale cu ¼ sau ½ din massa sanguină, să fie cu totul lipsit de toxicitate.

Studiul puterii antigenice

Pentru a putea fi injectate pe cale intravenoasă, lichidele de substituţie trebue să fie complect lipsite de putere antigenică.

Cercetarea puterii antigenice se face astfel: se injectează pe cale intravenoasă o serie de iepuri cu cantităţi egale de lichid şi se urmăresc leucograma şi temperatura animalelor după 5′, 10′, 20′, 30′, 60′, 90′, 120′ dela injecţie.

In cazul când lichidul injectat nu prezintă putere antigenică, leucograma nu prezintă niciun fel de modificare cantitativă sau calitativă. Temperatura rămâne deasemenea nemodificată.

Scanned with OKEN Scanner

In cazul unui lichid care, injectat pe cale intravenoasă, prezintă putere antigenică, se constată o leucopenie marcată, care apare la 10 — 20′ dela injecție, însoțită de amfofilopenie, cu eozinofilie și monocitoză. Animalul prezintă în acelaș timp o ușoară creștere a temperaturii.

Cercetarea menținerii lichidelor de substituție în circulație

Pentru a putea urmări acțiunea terapeutică a unui lichid de substituție este necesar să cunoaștem tipul de menținere a lichidului în circulație.

Studiul experimental se face pe câine, în două moduri :

1. Se înscrie tensiunea arterială a animalului. Se produce o hemoragie acută, care corespunde cu o cantitate de sânge egală cu 40 — 50% din massa totală sanguină a animalelor și se înlocuește imediat cu o cantitate egală de lichid de substituție. Se produce la început o scădere a tensiunii arteriale și apoi o revenire după transfuzia cu lichid de substituție.

Se urmărește înscrierea tensiunii arteriale timp de câteva ore Apariția unei noi scăderi a tensiunii arteriale înseamnă începutul scăderii masseisanguine datorită dializei lichidului de substituție, prin endoteliul vascular, în spațiul intercelular.

Se recomandă ca acest studiu experimental să se execute pe câini fără anestezie generală pentru a evita eventualele modificări neuro-vasculare datorite acțiunii narcoticelor ; se va lucra numai cu anestezie locală.

2. Se determină massa sanguină la câine. Se produce o sângerare egală cu 40% din massa sanguină a animalului, care se înlocuește imediat cu o cantitate egală de lichid de substituție. Se determină din nou massa sanguină a animalului după 5 — 6 — 8 ore dela injectarea lichidului

Urmărind variațiile survenite în massa sanguină, în massa plasmatică, volumul globular și în valoarea hematocritului, putem avea indicații asupra timpului de menținere a unui lichid în circulație.

Metode de determinare a massei sanguine

Metoda fotometrică Heilmeyer

Sângele se recoltează prin puncție venoasă direct într'un tub de centrifugă. Se determină hematocritul pentru a stabili raportul dintre volumul eritrocitelor și plasmă. Se injectează imediat 10 cm³ soluție de roșu de Congo 1%, filtrată și sterilizată, apoi după 3 minute se recoltează din nou sânge. Se centrifughează pentru a obține serul perfect limpede. Se determină la fotometru gradul de extincție E_S al serului conținând roșu de Congo, cu o cuvă de 2,5 mm cu filtru S_5). Cuva de compensație este umplută cu ser natural. Cu aceleași cuve se determină extincția unei soluții standard preparate în felul următor : cu aceeași seringă Luer, utilizată pentru injecție, se recoltează 10 cm³ soluție roșu de Congo 1%, care se introduc într'un balon gradat de 100 cm³ și apoi se complectează cu apă distilată până la semn. La 1,8 cm³ ser natural se adaugă 0,2 cm soluție roșu de Congo diluată. Se măsoară extincția E_K a acestei soluții standard de ser și roșu de Congo, după procedeul indicat, întrebuințând ca lichid, de compensație soluția făcută cu 1,8 cm³ ser natural și 0,2 cm³ apă distilată.

Calculul se face astfel : $\frac{E_K}{E_S}$ = cantitatea de plasmă în litri.

EK = extincția soluției standard de ser și roșu de Congo.
ES = extincția produsă de soluția ser și roșu de Congo, recoltat pentru cazul studiat după 3 minute.

Cu ajutorul rezultatului dat de hemocrit se poate calcula cantitatea de sânge total.

$$\text{Cantitatea de sânge total} = \text{Cantitatea de plasmă} \times \frac{100}{100 - \text{volum.eritrocitelo}}$$

Determinarea massei sanguine cu polivinilpirolidon

Se injectează pe cale intravenoasă 2,5 g polivinilpirolidon (sau 10 cm³ soluție comercială 25% subtozan). După 10 minute se recoltează 10 cm³ sânge într'o centrifugă cu oxalat sau fluorură de sodiu. După centrifugare se notează volumul plasmei și al globulelor. Se dozează polivinilpirolidonul după tehnica următoare:

Reactivii necesari:

1. Sulfat de zinc . . . . . 10 g
   Apă distilată . . . . . 100 g
2. *Soluție hidrat de sodiu n/2* . . .
3. *Soluție iod-iodurată*. . . . . .
   Iod . . . . . 0,50 g
   Iodură de potasiu . . . . . 1 g
   Apă dist. q.s.p. . . . . 100 cm³
4. *Soluție apoasă de polivinilpirolidon*
   0,2 mg pe cm³

Într'o eprubetă de centrifugă se introduc:

Plasmă . . . . . 2 cm³
Apă distilată . . . . . 16 cm³
Hidrat de sodiu n/2 . . 1 cm³
Sol. sulfat de zinc . . 1 cm³

Se filtrează. Se recoltează 10 cm³ filtrat clar (corespunde la 1 cm³ de plasmă) și se adaugă 1 cm³ soluție iod-iodurată. Se pregătesc o serie de tuburi care conțin 3, 5,4, 4,5, 5. 5,5 și 6 cm soluție de polivinilpirolidon. Se complectează la 10 cm³ cu apă distilată și se adaugă în fiecare tub, după amestecare, 1 cm³ soluție iod-iodurată.

După 5 minute se citește la colorimetru.

Raportul: $\frac{\text{polivinilpirolidon injectat (2,5 g)}}{\text{polivinilpirolidon la 1 000 cm³ plasmă}}$ dă volumul plasmei.

Se calculează volumul sângelui total înmulțind cu raportul; $\frac{\text{vol. sângelui total}}{\text{volumul plasmei}}$, care se cunoaște după centrifugarea sângelui recoltat.

Dăm mai jos rezultatele comparative, obținute în urma cercetărilor făcute pentru studiul menținerii în circulație a lichidelor de substituție, prin determinări de massă sanguină.

Rezultatele din tabel sunt obținute cu lichidul de substituție nr. 3 Kondi-Aurescu și cu dextran.

Dextran
Studiu experimental pe câine

I		II	
Massa sanguină (înainte de experiență)		*Massa sanguină* (după 5 ore dela perfuzie)	
Sânge total	= 875 cm³	*Sânge total*	= 715 cm³
Plasmă	= 525 cm³	*Plasmă*	= 572 cm³
Vol. globular	= 350 cm³	*Vol. globular*	= 143 cm³
Hematocrit	= 40%	*Hematocrit*	= 20%

Lichidul de substituție nr. 3 Kondi-Aureseu

Studiu experimental pe câine

I		II	
Massa sanguină (înainte de experiență)		*Massa sanguină* (după 5 ore dela perfuzie)	
Sânge total	= 1 354 cm³	*Sânge total*	= 1 066 cm³
Plasmă	= 880 cm³	*Plasmă*	= 800 cm³
Globule	= 474 cm³	*Globule*	= 266 cm³
Hematocrit	= 35 %	*Hematocrit*	= 25 %

Examenul anatomopatologic

Se execută acest examen al principalelor organe la animalul injectat cu lichidul de substituție, în scopul de a preciza dacă un lichid produce sau nu leziuni organice. In urma rezultatelor obținute la examenul anatomopatologic ne putem da seama dacă lichidul injectat prezintă proprietăți acumulative în anumite organe.

CONCLUZII

Utilizarea lichidelor de substituție ia în fiecare zi o extindere din ce în ce mai mare. Studiul sistemelor coloidale a adus un aport nou, prin întrebuințarea a noi substanțe cu moleculă mare, cu efect prelungit, prin menținerea lor în circulație. Cu toate eforturile cercetătorilor de a realiza lichide de substituție cât mai perfecte, până în prezent niciunul din aceste lichide artificiale nu poate egala efectul terapeutic al plasmei. Proteinele plasmei sunt constituite din molecule mari; ele sunt substanțe perfect asimilabile în organism,

Pe lângă rolul ei de înlocuitor al massei sanguine, plasma are o acțiune de corectare a hipoproteinemiei, care apare în pierderi de plasmă, în starea de șoc acut, cât și în starea de șoc cronic. Prin aportul de protrombină, fibrinogen și factor antihemofilic, plasma este un hemostatic de cea mai mare valoare. Acțiunea ei antiinfecțioasă se manifestă prin aportul de opsonine, antitoxine și alți anticorpi și prin puterea anfitriptică, formând ceeace s'a denumit puterea hemobactericidă a plasmei. Deasemenea, unele din acțiunile importante ale plasmei sunt stimularea stării generale a bolnavului prin șocul coloidoclazic, descris de Bogomoleț în transfuzie, și acțiunea antianafilactică cu un rol important în tratamentul multor afecțiuni. Pe lângă aportul de substanțe nutritive proteice, plasma acționează prin hormonii și vitaminele pe care le conține.

Efectul multilateral al plasmei nu poate fi egalat de niciun substituent artificial. Stadiul actual al chimiei biologice și în special studiul proteinelor nu permite realizări de sinteză pentru obținerea unor substituenți artificiali de valoare biologică egală cu a plasmei.

Astfel, substituenții naturali și în special plasma umană rămân până în prezent lichidele cu cea mai mare valoare biologică.

Substituenții artificiali, în special cei cu molecule coloidale, cu toate că nu îndeplinesc decât în parte efectul biologic obținut prin plasmă, ocupă un loc important în terapeutică. Acești substituenți pot fi preparați în cantități mari. Conservarea lor se face în bune condiții la orice temperatură. Unele din lichidele artificiale prezintă o mare stabilitate și pot fi conservate timp de mai mulți ani. Deasemenea, transportul lor nu necesită

condițiile speciale în care se transportă plasma, putând fi la îndemâna celor mai îndepărtate unități sanitare, pentru aplicații terapeutice de prim ajutor, atât în timp de pace, cât și în timp de război.

Bibliografie

ARIEV. — Proteinele plasmei în diureza provocată de mercusal. *Clinicescaia mediţina*, nr. 3, 1944.
ARINCHIN. — Despre unele probleme actuale ale hematologiei contemporane. *Sovetscaia Mediţina*, nr. 7, 1948.
ASRATIAN. — *Presse Medic*, II, 3, 1946.
ASRATIAN. — Transfuzia sanguină, 1951.
BAGDASAROV. — Acţiunea transfuziei sanguine în bolile infecţioase. *Le Sang*, nr. 5, 1937.
BAGDASAROV. — Transfuzia sanguină, 1951.
BALACOVSCHI. — Metodă de uscare a serurilor destinate transfuziei. *Bul. Soc. Chimie Biol.*, nr. 4—6, 1947, pag. 460.
BELENCHI. — Utilizarea sângelui animalelor domestice. *Docl. Vsesoiuz-Ordena Lenina Academ*, fasc., 6, 1950.
BELINKOFF. — *Presse Medic.*, nr. 4, 1936.
BINET și STRUMZA. — *Presse Medic.*, II, nr. 4, 1946.
BLINOV. — Determinarea factorului Rh în fabricarea sângelui conservat. *Sov. Mediţina*, 11, 1948 pag. 80.
BLINOV. — Mecanismul de acţiune al sângelui transfuzat în lumina învăţăturii lui Pavlov. *Vestnic Hirurghii*, nr. 1, 1952.
BLINOV și DEMBO. — Aprecierea metodei de introducere a sângelui și altor soluţii în substanţa spongioasă a osului. *Vestnic Hirurghii*, nr. 4, 1948, pag. 13.
BOGOMOLEŢ. — *Le Sang*, nr. 4, 1936.
BRITVAN-DRIZ. — Contribuţii la turburările respiratorii și circulatorii în șocul de după transfuzia sanguină. *Arhiv. Patologhii*, 4, 1948.
BUGAEVA. — Transfuzia serului sanguin desicat împreună cu glucoză la copii. *Pediatria*, nr. 3, 1945.
CAPLAN. — Folosirea sângelui animalelor agricole. *Docl. Vsesoiuz. Acad. Selhoz. nam. imeni Lenina*, T. 6.
CANTAROVICI A. H. — Recoltarea sângelui placentar și transfuzia sângelui prin metoda ampulară. *Sovetscaia Mediţina*, nr. 1, 1949.
CRAEVSCHII N. A., NEMENOVA N. M. — Complicaţiile transfuziilor de sânge. *Hirurghia*, nr. 1, 1949.
DAHNO I. A. — Tratamentul psoriazisului cu ajutorul transfuziilor intrasternale de sânge. *Vestnic Venerologhi i dermat.*, 2, 1949.
FEDOROV A. N. — *Buletin de documentare medic.* Inst. de Studii Româno-Sovietic nr. 1, Iunie, 1949.
FEDOROV A. N. — New blood albumine substitute, *American Review of Soviet Medicine*, vol. IV, nr. 3, II/1947, pag. 243—249.
ILIN. — Fibrinogenul și factorul fibrinolitic (fibrinogenaza în sângele oamenilor decedaţi.) *Biochimia*, nr. 4, 1949.
KONDI V., AURESCU O. — Studiul experimental și clinic al unei metode pentru obţinerea plasmei uscate. Soc. Ştiinţelor Medicale — secţia Fiziologie, 1952.
KONDI V. — Plasma în terapeutică. *Revista Ştiinţelor Medicale*, nr. 9, 1951.
MANDACHE FL. — Tratamentul arsurilor. *Rev. Ştiinţelor Medicale*, 2, 1951.
NAVOJILCOV. — *Vestnic Hirurghii*, nr. 2, 1947.
PALLADIN V. A. — Chimie Biologică, Editura de Stat, 1949.
RADUSCHEVICI B. P. — Intervenţia chirurgicală sub transfuzie sanguină în hemofilia gravă. *Hirurghia*, nr. 8, 1949.
SAMOV N. N. — Transfuzia sângelui în timpul Marelui Război pentru apărarea Patriei. Moscova, Medghiz, 1947.
SIMONIAN. — Reacţiile după administrarea intravenoasă de ser heterolog nespecific. *Sov. Mediţina*, 4, 1950.
SIMONIAN. — Utilizarea sângelui animalelor folosite în agricultură. *Docl. Vsesoiuz. ordena Lenina Acad.*, 3, 1950.
SISOVA. — Utilizarea masei eritrocitare a sângelui placentar în anemii secundare. *Acuşerstvo i Ghinecologhia*, nr. 6, 1948.
TURINOVA. — Tehnica și indicaţiile transfuziilor de sânge. *Med. sestra*, 1, 1950.
VOLFSON. — Influenţa fibrinogenazei asupra fracţiunilor proteinice ale plasmei. *Biochimia*, vol., 14, fasc. 5, 1949.

Scanned with OKEN Scanner

ANATOMIA PATOLOGICĂ A ACCIDENTELOR POSTTRANSFUZIONALE*

dr. GH. DIACONIȚĂ

Introducere 429
Scurte noțiuni de etiologie și patogenie. 431
Leziunile din cursul accidentelor post-transfuzionale 433
Interpretarea datelor de anatomie patologieă 454
Interpretarea medico-judiciară a datelor de morfopatologie. .. 459

INTRODUCERE

Problema cunoașterii etiologiei și patogeniei accidentelor prin șoc hemotransfuzional capătă pe zi ce trece un interes din ce în ce mai mare.

Alături de cercetarea sistematică a problemelor de fiziopatologie și de patogenie a diferitelor accidente care survin în cursul transfuziilor, foarte rar mortale în ultimul timp, se impun cercetarea și cunoașterea diferitelor aspecte patomorfice care apar în organismul uman în cursul unor astfel de accidente, experiența arătându-ne că, în cercetarea mecanismelor tanatogenetice, aspectele morfopatologice sunt singurele în măsură să dea indicii precise și criterii juste asupra tipurilor de manifestări patobiotice care au avut un rol în declanșarea morții.

Lucrările făcute în ultimii ani au arătat suficient de demonstrativ că nu sunt suficiente numai cercetările din domeniul fiziopatologiei pentru rezolvarea multiplelor probleme pe care le pune aplicarea metodei transfuziei pe o scară din ce în ce mai largă.

Aceste lucrări au arătat că este neapărat nevoie de a se cerceta și substratul material al manifestărilor fiziopatologice, adică de a se trece la interpretarea dinamică a aspectelor histo-patomorfice, din analiza cărora se pot desprinde cunoștințe valabile asupra factorilor etiologici, ca și asupra proceselor patogenice care au determinat ulterior moartea.

Cercetările histopatologice, conduse sistematic și metodic, sunt posibile astăzi mai mult pe cale experimentală. Deoarece accidentele și cazurile mortale prin șoc hemotransfuzional sunt întâlnite în prezent numai în mod excepțional, fiind practic lipsite de importanță numerică față de marele număr de transfuzii ce se efectuează, cercetările pe material uman trebue să folosească întregul material. Aceasta se datorește faptului că metodele de determinare a grupelor sanguine s'au perfecționat, procedeele de recoltare și conservare a sângelui fac mereu progrese, iar indicațiile transfuziilor se fac cu mai multă precizie, prin cunoașterea fiziologiei și la fiziopatologiei.

Pentru a întări și mai mult importanța cercetării histopatologice în cazurile de accidente posttransfuzionale este suficient să fie menționată părerea lui Craevschi, care susține că anatomia patologică oferă deocamdată singura posibilitate de informare asupra cauzelor care determină apariția de accidente grave posttransfuzionale, toate modificările survenite în astfel de cazuri putând fi puse în evidență cu ajutorul anatomiei patologice.

---

* Lucrare făcută la Institutul Medico-legal, București, 1952.

Cercetările anatomopatologice mai vechi, efectuate în cazurile de moarte prin accidente posttransfuzionale, nu urmăreau să studieze decât elementele care ar fi putut aduce o oarecare lumină asupra patogeniei șocului, și nicidecum nu se preocupau să stabilească elementele relației de cauză la efect în acțiunea tanatogenetică produsă de sângele transfuzat.

Ideea că anatomopatologul nu poate găsi uneori nimic în astfel de cazuri spune Craevschi este cu totul falsă. Această concepție greșită era formulată doar pe baza examenului macroscopic.

Cercetarea histopatologică în astfel de cazuri își justifică importanța și prioritatea în posibilitățile de cunoaștere a problemei prin rezultatele ei practice, adică prin revelarea datelor care permit evitarea acestor accidente, sau indicarea modalităților etiologice și momentelor patogenetice care au determinat moartea.

In acest fel pot fi diagnosticate în toate amănuntele condițiile în care s'a produs șocul hemotransfuzional.

De aici decurge faptul deosebit de important, și anume că, în astfel de cazuri, expertiza medico-judiciară lipsită de datele de anatomie patologică nu are o bază științifică, iar concluziile expertizei, fără utilizarea datelor de histopatologie, pot fi a priori considerate ca incomplecte.

De altfel, acesta este și obiectivul expunerii de față, care, pentru o mai amplă adâncire a problemei, folosește în afara datelor din literatură și cazuri urmărite personal în laboratorul de anatomie patologică al Institutului de cercetări științifice medico-judiciare.

Cercetările experimentale, ca și cele efectuate pe material uman, au arătat că în cursul evoluției șocului hemotransfuzional se poate pune în evidență un complex de modificări morfopatologice proprii șocului, permițând în mod precis identificarea acestuia și chiar a diferitelor sale etape. Tocmai în această constatare faptică stă rolul atât de important al anatomiei patologice în cercetările care se fac astăzi în toate problemele legate de șoc.

Autorii sovietici au propus pentru complicatiile posttransfuzionale o clasificare anatomopatologică, construită după principiul anatomoclinic, așa cum o folosește Craevschi în capitolul său din cartea lui Bagdasarov.

Pentru acest tip de clasificație, în afară de elementele morfopatologice de bază, se iau în considerare și cauzele care au determinat accidentele, ca și particularitățile de structură morfologică care țin de cauze cu totul speciale, ținându-se deasemenea seama și de momentul fiziopatologic în care organismul a fost surprins de moarte.

In U.R.S.S., atunci când se întâmplă un caz mortal posttransfuzional spune Craevschi, acesta este în mod obligatoriu studiat multilateral, căutându-se răspunsuri la o serie de probleme referitoare la caracterul sângelui transfuzat, la aprecierea stării primitorului, la valabilitatea indicației unei transfuzii de sânge pentru acesta.

In orice caz, când este vorba de o expertiză, soluționarea corect științifică a problemelor legate de accidentele posttransfuzionale este posibilă numai atunci când concluziile care încheie raportul expertizei rezultă din confruntarea observației clinice și a diferitelor examene de laborator atașate la aceasta, cu examenul anatomo- și histopatologic.

Perspectivele cele mai largi în interpretarea diferitelor fenomene, ca și a diferitelor aspecte histopatologice, se deschid astăzi datorită fap-

tului că s'a trecut la aplicarea practică a concepției pavloviste și a teoriei nervismului în medicină.

Se știe că problemele așa de diferite pe care le poate pune transfuzia de sânge sau de plasmă erau considerate până nu demult ca probleme pur umorale.

Ultimele cercetări în acest domeniu (I. I. Fedorov) arată de altfel că reacția organismului față de transfuzia de sânge trebue privită prin prisma nervismului, cu atât mai mult cu cât se știe că sistemul nervos, prin tonusul vegetativ, deține un rol deosebit de important în reglarea volumului sângelui circulant.

Descoperirea existenței de noi zone reflexogene în sistemul vascular, ca și de interoceptori în aortă și vasele pulmonare, cu importante funcții vasomotorii reflexe, cu acțiuni reflexe puternice asupra condițiilor de hemodinamică, explică astăzi mult mai concludent, atât gama de manifestări fiziopatologice, cât și modificările morfopatologice din cursul șocului posttransfuzional.

SCURTE NOȚIUNI DE ETIOLOGIE ȘI PATOGENIE

Credem necesară o expunere succintă a elementelor care conturează conținutul acestor noțiuni, tocmai pentru a înțelege mai bine expresia lor morfopatologică și relația strânsă dintre datele oferite de examenul anatomopatologic și identificarea cauzelor și mecanismelor care au declanșat manifestările patobiotice ale șocului.

Primul pas și cel mai important, de altfel, în lămurirea patogeniei complicațiilor posttransfuzionale revine progreselor făcute în domeniul cercetărilor anatomo- și histopatologice.

Craevschi împarte cauzele complicațiilor posttransfuzionale în două mari grupe, și anume :

1. cauze de moarte care țin de sângele transfuzat și care constitue grupul factorilor etiologici exogeni și

2. cauze de moarte care țin de receptor, constituind grupul factorilor etiologici endogeni.

In cazul când șocul hemotransfuzional s'a produs prin sânge infectat, acesta se poate datori faptului că microorganismele cu care este infectat sângele conferă acestuia proprietăți generatoare de șoc, putând determina în acelaș timp și apariția unei septicemii.

A. N. Filatov explică de altfel accidentele posttransfuzionale cu sânge infectat prin faptul că acesta prezintă diferite substanțe piretogene, ca și produse toxice rezultate din activitatea microbilor.

In cazul transfuziei cu sânge supraîncălzit, procesul de hemoliză poate fi extrem de pronunțat, iar procesul de precipitare a fibrinei, care se remarcă în astfel de cazuri, poate constitui serioase obstacole care duc la turburări de hemodinamică.

Pentru a lămuri rolul reactivității crescute a organismului receptorului în determinismul șocului hemotransfuzional, N. S. Rozanova a întreprins o serie de cercetări experimentale. Creșterea reactivității organismului față de sângele izogen transfuzat este posibilă și în prezența unor procese alergice locale. Astfel, la câini cu un tablou lezional de hepatită alergică (experimental obținută) prin transfuzia de sânge izogen proaspăt

stabilizat, Rozanova a obținut producerea de reacții grave în 40% din cazuri și moartea animalelor în 20% din cazuri.

La câinii care au decedat s'au observat reacții de tipul șocului și în plus fenomene care arată o agravare manifestă a hepatitei alergice, fapt care desigur că a avut un rol nu lipsit de importanță în producerea morții.

Experiențele făcute de Rozanova au dus-o la concluzia că transfuzia determină o accentuare impresionantă a diferitelor procese alergice locale, cum sunt fenomenul Zaharov-Arthus și fenomenul Shwartzmann.

Dacă ne referim la accidentele hemotransfuzionale în care este incriminată existența unei incompatibilități individuale între proteinele donatorului și cele ale primitorului, dificultățile de a rezolva problema sunt astăzi încă foarte serioase.

In orice caz, eventualitatea existenței incompatibilității individuale, ca relație de cauză la efect în mecanismul morții posttransfuzionale, se pune excepțional de rar.

Cele mai recente date de literatură ne arată că, în cadrul acestei categorii de accidente, o reacție posttransfuzională gravă poate fi condiționată mai ales de prezența unui factor existent în cadrul aceluiaș grup, cum este factorul Rhesus, care intervine prin procesul de hemoliză.

Greșelile de tehnică sau prezența de leziuni organice anterioare, care contraindicau transfuzia, sunt factori etiologici care provoacă moartea prin mecanisme patogenice diferite și care n'au nimic comun cu mecanismele patogenice care declanșează sindromul șocului hemotransfuzional.

Privind problema și în perspectiva progreselor făcute astăzi de terapia tisulară, transfuzia de sânge proaspăt, sănătos, poate fi considerată pentru organismul bolnav ca o grefă de țesut viu, dotată cu proprietăți și potențialități multiple. Este foarte probabil că acțiunea transfuziilor în procesele de reparare, ca și în unele manifestări din cursul complicațiilor ce se pot ivi, poate fi considerată ca rezultatul efectelor parabiozei, efecte care pot să fie strâns legate de proprietățile biostimulente pe care sângele transfuzat le deținea până atunci în stare potențială. Actualizarea acestor proprietăți biostimulente pare să rezulte tocmai din reacțiile posibile în condițiile parabiozei.

Această chestiune constitue deocamdată o ipoteză de lucru, problema rămânând încă deschisă.

★

Pentru redactarea lucrării de față s'au folosit datele oferite de lucrările din literatură și datele rezultate din cercetarea materialului personal.

Numeroasele lucrări din literatura occidentală, care tratează probleme referitoare la accidentele posttransfuzionale, privesc problema mai mult prin prizma concepției umorale. Ele sunt lipsite de date de anatomie patologică și de histopatologie, autorii occidentali abordând în marea majoritate a lucrărilor lor mai ales problemele de patogenie și fiziopatologie.

Un ajutor prețios, care ne-a servit în acelaș timp și ca un adevărat îndreptar, ne-a fost literatura sovietică, deosebit de bogată în lucrări de anatomie patologică și histopatologie.

Ceeace a reieșit însă în mod deosebit din lucrările sovietice a fost interpretarea dinamică a datelor de morfopatologie privite ca histogeneză prin prisma concepțiilor pavloviste.

Literatura noastră medicală este relativ săracă în lucrări referitoare la transfuzii, acestea reducându-se la câteva teze de doctorat și câteva

comunicări, care însă nu aduc niciun aport în domeniul anatomiei patologice și histopatologiei.

Ca material personal, cercetările noastre au fost făcute pe fragmente de organe prelevate în 9 cazuri de accidente mortale prin șoc hemotransfuzional, dintre care 4 au fost numai transfuzii de plasmă, iar celelalte 5, transfuzii de sânge sau de sânge și plasmă.

S'au folosit dela aceste cazuri atât datele macroscopice extrase din protocoalele de necropsie, cât și cele histo-patomorfice rezultate din cercetările noastre microscopice.

Din confruntarea datelor de literatură cu datele rezultate din studiul cazurilor noastre au fost sintetizate leziunile întâlnite în diferitele tipuri de accidente posttransfuzionale, axând aceste leziuni pe clasificarea sovietică din lucrarea lui Craevschi. Apoi s'a încercat să se redea interpretarea fiziopatologică și patogenică, arătând în același timp raporturile de dependență care există între aspectele morfopatologice și manifestările patobiotice. Pe baza cercetărilor histopatologice, școala sovietică (Craevschi, Nemenova, Rozanova, etc.) a ajuns la următoarea clasificare anatomopatologică a complicațiilor posttransfuzionale:

1. șocul hemotransfuzional precoce și tardiv, care ține de calitățile sângelui transfuzat;
2. complicații în urma transfuziei de sânge la cazuri în care există contraindicații și unde numai anatomia poate dovedi, în cadrul unei expertize, existența acestor complicații;
3. complicații datorite unor greșeli de ordin tehnic în timpul transfuziei, plus diferitele tipuri de embolii.

Prin cercetările histopatologice, ca și pe baza unor elemente patomorfice caracteristice, care însă se accentuează în tabloul general al șocului hemotransfuzional, diferiții autori (Craevschi, Nemenova, etc.) au reușit să ajungă la diferențierea fiecărui grup în parte, punând în evidență caractere lezionale distincte, care permit diagnosticul de grup și deci individualizarea lor. Asupra importanței acestui fapt pentru stabilirea proceselor tanatogenetice, în cadrul unei expertize medico-judiciare, este inutil să se mai insiste.

Noțiunile expuse mai sus au fost absolut necesare pentru înțelegerea și încadrarea diferitelor aspecte morfopatologice care vor eticheta diagnosticul diferențial al fiecărui grup de accidente posttransfuzionale. Deși unele din aceste fapte deja expuse vor fi readuse în discuție, chiar cu riscul de a fi repetate, o vom face totuși numai din necesitatea de a prezenta o expunere cât mai clară și mai ales cât mai didactică asupra unei probleme care, cel puțin în țara noastră, este încă destul de puțin cunoscută.

LEZIUNILE DIN CURSUL ACCIDENTELOR POSTTRANSFUZIONALE

In prezentarea aspectelor morfopatologice care apar în organism însoțind fenomenele fiziopatologice ce premerg sau însoțesc tabloul clinic al șocului hemotransfuzional s'au grupat aceste leziuni în funcție de condiția etiologică și de mecanismul patogenic care a determinat moartea.

Constituind însăși expresia stării de șoc, complexul de modificări morfopatologice apare cu o apreciabilă diversitate de aspecte, în strictă dependență de timpul de supraviețuire a bolnavului după transfuzie,

deci în funcție de durata șocului, ca și de perioada de timp care se scurge dela declanșarea șocului și până în momentul morții.

Plecând dela acest principiu de a privi leziunile în perspectiva desfășurării lor dinamice, adică prin prisma gândirii fiziologice, este necesar să fie expuse mai întâi aspectele patomorfice care pot fi supuse celui mai riguros control științific, adică modificările morfopatologice observate în cursul șocului hemotransfuzional experimental.

Cercetarea leziunilor histopatologice ale accidentelor posttransfuzionale în condițiile experimentale va permite ca, atunci când situația va fi transpusă la om, în cazurile de accidente mortale, să putem preciza care din aceste leziuni aparțin șocului hemotransfuzional și care aparțin altor stări patologice, anterioare sau concomitente. influențând declanșarea șocului sau grăbind moartea prin turburările profunde produse în principalele funcții vitale ale organismului.

Deasemenea, la expunerea grupului de leziuni care țin de infectarea sângelui transfuzat vor fi folosite într'o largă măsură constatările experimentale realizate în condițiile etiologice adecvate, adică a șocului hemotransfuzional produs experimental prin transfuzia la animale de sânge infectat.

Pentru studierea în condiții optime și cu randamentul cel mai bun posibil, Craevschi face recomandări de ordin tehnic cu privire la efectuarea preparatelor microscopice.

Acest autor recomandă să se preleveze fragmente din toate organele pentru facerea preparatelor de histopatologie. Fixarea se va face în formol sau Zenker, includerea în celoidină, celoidin-parafină sau chiar numai în parafină, după care urmează colorațiile obișnuite.

Pentru studiul leucocitozei viscerale este de recomandat metoda Goldman sau reacția peroxidazică.

Hemoliza poate fi urmărită și studiată prin metoda Mallory sau Dominici-Chedrovschi.

In cercetarea sistematică a leziunilor anatomo- și histopatologice care se observă în cazurile de accidente posttransfuzionale, rămânând pe poziția principiilor expuse mai sus, se pot deosebi următoarele două mari grupe de leziuni care exprimă, de altfel, și cele două condiții de mediu fundamental diferite, și anume :

1. grupul leziunilor realizat în condiții experimentale și
2. grupul leziunilor observate și studiate la om pe materialul de necropsie dela cazurile decedate în urma accidentelor prin șoc hemotransfuzional.

Dela început trebue menționat faptul, deosebit de important, că observațiile realizate în condiții experimentale nu se suprapun aproape niciodată fidel, ca rezultate, pe observațiile făcute la om. Condițiile de metabolism, modalitățile de reactivitate ale organismului, potențialitățile biologice și mai ales sistemul nervos și funcția nervoasă superioară la animale de experiență prezintă aspecte cu totul diferite de cele ale omului.

Leziunile observate pe materialul experimental și cele observate pe materialul uman vor comporta deci modalități morfogenetice și fiziopatologice distincte, iar aspectele morfopatologice (macroscopice și histopatologice) vor fi sensibil diferite, neexistând între ele decât raporturi de paralelism și nicidecum de suprapunere.

Scanned with OKEN Scanner

Totodată, modul de recoltare, ca și momentul recoltării materialului de studiu la animalele de experiență, este mult diferit decât la om, balanța înclinând din acest punct de vedere de partea materialului experimental, care poate fi prelevat în condiții optime, fiind excluse orice fel de suspiciuni în materie de alterări cadaverice și autoliză postmortală. In plus, la animale, materialul de cercetat poate fi recoltat și în timpul agoniei, sau chiar intravital, permițând astfel un studiu histopatologic al elementelor celulare și tisulare, în condiții foarte apropiate de cele în care aceste elemente se comportă in vivo în ansamblul funcțional general al organismului viu.

Din punctul de vedere al precocității cu care survine moartea în raport cu declanșarea șocului se pot deosebi tot două grupe mari de leziuni :

1. leziuni observate în cazurile care mor rapid după transfuzie și care sunt datorite șocului hemotransfuzional precoce acut ;

2. leziuni caracteristice șocului hemotransfuzional tardiv, când moartea se produce la un interval de timp care obișnuit depășește 24 de ore dela momentul transfuziei.

Reportându-ne la cauza care a intervenit în determinismul șocului și deci în mecanismul morții, se pot distinge următoarele grupuri de leziuni :

1. leziuni constatate la indivizi a căror moarte este pusă pe seama materialului transfuzat, sânge sau plasmă ; după defectul pe care-l prezintă acest material, leziunile vor prezenta unele caractere diferențiale, care uneori pot fi chiar patognomonice ;

2. leziuni care sunt constatate la necropsia cazurilor mortale și care puteau constitui de fapt o contraindicație pentru transfuzie, dar alături de care se pot găsi uneori și aspecte morfopatologice din tabloul lezional al șocului hemotransfuzional ;

3. leziuni observate la cazurile decedate din cauza greșelilor de tehnică, făcute în cursul efectuării transfuziilor, constatarea lor permițând diagnosticul etiologic al accidentelor posttransfuzionale.

In expunerea de față am adoptat clasificarea sovietică, care este o clasificare anatomopatologică, construită după principiul anatomo-clinic. Am considerat că în prezent această clasificare este cea mai științifică și cea mai complectă, pentrucă în afară de datele morfopatologice de bază se ține seama și de cauzele care au determinat complicațiile, ca și de particularitățile de structură morfologică, ținând de anumite cauze, cum și de momentul patobiotic în care organismul a fost surprins de moarte.

Această sistematizare, care prin claritatea ei poate fi considerată clasică, o datorim lui Craevschi, care a creat și termenul de șoc hemotransfuzional. Ea se bazează pe o serie de cercetări minuțioase făcute de diferiți autori sovietici în domeniul morfopatologiei accidentelor posttransfuzionale.

LEZIUNILE EXPERIMENTALE

Cercetările experimentale au fost făcute pe câini, iepuri și cobai de Rozanova, care ne dă o descriere foarte complectă a leziunilor din cursul șocului hemotransfuzional, pe care le consideră ca fiind analoage cu cele care se observă în cursul proceselor alergice.

Experiențele, folosind sânge izogen citratat, au fost făcute fie pe animale pregătite în prealabil cu ser de cal, fie pe animale care prezentau procese alergice locale, urmărindu-se ca principal scop să se studieze rolul

sensibilizării organismului în patogenia șocului hemotransfuzional. Aceste leziuni au putut să demonstreze tocmai caracterul anafilactico-alergic al accidentelor posttransfuzionale.

La animalele pregătite cu ser de cal, cercetările histopatologice au arătat că intensitatea leziunilor este direct proporțională cu timpul scurs din momentul transfuziei și până la sacrificarea sau moartea animalului.

Examenul macroscopic al materialului experimental arată, în primele ore dela transfuzie, o hiperemie importantă în plămâni, ficat, rinichi și intestin.

Examenul histopatologic, pe același material, pune în evidență leziuni asemănătoare cu cele descrise în procesele alergice.

Ca intensitate, leziunile din ficat dețin primul loc, deși procesul lezional interesează și celelalte organe.

Leziunile ficatului. Pe fragmentele prelevate la 30 de minute după declanșarea șocului se observă în primul rând o tumefiere, o imbibiție edematoasă a celulelor hepatice, însoțită de hiperemie în focare a întregului parenchim.

Prin tumefiere, celulele hepatice se apropie mult unele de altele; se produce în felul acesta o înghesuire a cordoanelor Remak, rezultând în unele zone o micșorare a lumenului și chiar o turtire a capilarelor. Citoplasma este transparentă, iar nucleul palid colorat este mărit de volum, hidropic, amintind astfel tabloul intumescenței clare. Prin transparența mascată a citoplasmei, membranele celulare devin foarte evidente, în așa fel că secțiunea oferă aspectul unui fagure.

In alte câmpuri, dimpotrivă, țesutul hepatic apare sub formă de cordoane înguste, deoarece capilarele mult dilatate prin hiperemie turtesc cordoanele de celule hepatice. Pe același preparat se pot găsi apreciabile procese de stază și îngrămădiri de granulocite.

Dacă sacrificarea animalului se face după o oră, edemul din ficat este mai intens, iar în cazul când șocul a fost deosebit de grav apar pe alocuri, izolate, celule hepatice în necrobioză.

Leziunile alterative interesează însă cu predilecție vasele, căci în astfel de cazuri se pot întâlni frecvent procese de necroză în pereții vasculari, leziuni care de altfel caracterizează șocul hemotransfuzional.

In jurul unora dintre vase pot fi întâlnite hemoragii, iar în lumenul venulelor se pot găsi adesea trombi hialini. In general, leziunile alterative apar cu atât mai intense cu cât animalul a murit la un timp mai îndelungat din momentul declanșării șocului, iar ultimele leziuni apar în șocurile mortale după 24 de ore.

Leziunile rinichiului. In cazul când animalele mor sau sunt sacrificate la un scurt interval de timp după șoc, rinichii prezintă o hiperemie apreciabilă, foarte accentuată în medulară și obișnuit neuniformă. In același timp se pot întâlni procese degenerative în epiteliul tubilor contorți, iar în tubii drepți se pot observa frecvent cilindri granuloși. Când animalul moare sau este sacrificat tardiv, la leziunile descrise mai sus se adaugă și necrobioza tubilor contorți.

Leziunile plămânilor. Pentru animalele sacrificate la scurt interval după declanșarea șocului se găsesc în plămâni hiperemie și edem moderat al stromei, iar în cazurile sacrificate mai târziu se observă în plus edem alveolar și leucocitoză accentuată în capilarele pulmonare.

Leziunile inimii. Inima, ca și celelalte organe, prezintă hiperemie, iar, după 24 de ore dela șoc se pot constata focare de omogenizare și necroză a fibrelor miocardice, mai ales în musculatura inimii drepte.

Leziunile creierului. Pe materialul experimental s'au descris în acest organ numai trombi hialini.

Leziunile descrise pe materialul experimental cercetat de N. S. Rozanova și care au fost expuse mai sus arată că șocul hemotransfuzional poate fi încadrat în grupul șocurilor paraalergice de tip anafilactic. In determinismul patogenic al șocului hemotransfuzional, rolul sensibilizării prealabile este pus în afară de orice îndoială, deoarece în alte cercetări, de control, în care transfuzia s'a făcut tot cu sânge izogen, însă la animale nesensibilizate în prealabil, nu se produce șoc, organismul nemanifestând de data aceasta niciun fel de reacții.

La animalele care prezintă procese alergice locale, ca hepatita hiperalergică produsă experimental în prealabil, efectuarea transfuziei de sânge dă, după Rozanova, un șoc grav într'o proporție de 40% din cazuri. Șocul poate deveni de foarte multe ori mortal atunci când inflamația hiperergică din ficat se intensifică, iar componența alterativă a tabloului histopatomorfic se accentuează, traducând o exteriorizare deosebit de manifestă a procesului hiperergic.

In orice caz, la animale cu procese hiperergice locale, transfuzia de sânge mărește intensitatea reacției hiperergice, producând uneori fenomene generale care caracterizează de fapt șocul hemotransfuzional.

Din trecerea în revistă a leziunilor histopatologice observate pe materialul experimental, interpretate fiziopatologic și confruntate cu datele pe care ni le poate oferi astăzi clinica, se poate ajunge la concluzia că, la om, complicațiile posttransfuzionale, excepțional de rar mortale, își găsesc interpretarea patogenică într'o reactivitate crescută a primitorului, presupunând că transfuzia se face totdeauna cu un sânge izogen și în condiții optime.

Abricosov și Nemenova au descris pe materialul de necropsie provenit dela cazurile de moarte prin șoc hemotransfuzional la om leziuni asemănătoare celor obținute experimental, printre care menționăm : trombi capilari în diferite organe, leziuni necrotice și necrobiotice, ca și leziuni care traduc grave turburări în hemodinamică.

Datele clinice vin să confirme odată mai mult caracterul acestor leziuni, ca și modalitățile lor histogenetice, deoarece în cazurile cu boli alergice s'au observat aproape totdeauna reacții de tipul șocului posttransfuzional. Un număr impresionat de reacții posttransfuzionale au fost deasemenea observate în cazurile de eczeme infecțioase acute; Bespelov dă 183 reacții la 240 de cazuri.

Materialul necroptic dela om adesea nu poate da aspectele patomorfice cele mai pure pentru șocul hemotransfuzional, aceste aspecte fiind intricate cu procese patologice mai vechi sau concomitente cu cele determinate de șoc.

LEZIUNILE OBSERVATE LA OM

Studiul acestor leziuni este rezultatul cercetării patomorfice și histopatologice a materialului de necropsie prelevat dela cazurile de accidente mortale consecutive efectuării transfuziilor de sânge sau de plasmă.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetarea histopatologică a cazurilor mortale prin șoc hemotransfuzional pune în evidență o serie de detalii și elemente morfopatologice, care ajută, în cadrul unei expertize medico-judiciare, la diagnosticul diferențial etiologic și patogenic al șocului, în funcție de condițiile care l-au determinat.

Caracterele fundamentale ale aspectelor morfopatologice variază cantitativ și calitativ și cu intervalul de timp care s'a scurs din momentul declanșării șocului până la moarte.

Leziunile observate la om se împart în două categorii, și anume: leziunile șocului hemotransfuzional precoce și leziunile șocului hemotransfuzional tardiv.

Leziunile din șocul hemotransfuzional acut, precoce

In acest grup intră cazurile care mor la un scurt interval de timp după transfuzie, începând chiar dela câteva ore.

a) *Examenul macroscopic.* La un interval de câteva ore după moarte, leziunile macroscopice ale șocului posttransfuzional constau mai ales într'o hiperemie intensă în organele interne, îndeosebi în plămâni, ficat, rinichi, splină; hiperemia este deosebit de accentuată în suprarenale. Ficatul, plămânii și splina au aspectul unor adevărați bureți, plini cu sânge.

Alături de hiperemie, care este aspectul macroscopic cel mai important, se pot întâlni frecvent emfizem și edem pulmonar, care uneori poate avea un caracter hemoragic. Acumularea de lichid în spațiile subdurale și edemul substanței cerebrale, descrise de Nemenova, le-am întâlnit și pe materialul provenit dela cazurile noastre.

Rinichii arată un aspect de intensă stază venoasă în medulară, pe când glomerulii lui Malpighi apar deosebit de anemici. Foarte probabil că această anemie glomerulară, menționată de Craevschi, este consecința unui aspasm prelungit al arteriolelor glomerulare.

In cadrul expertizelor pentru accidente mortale prin șoc hemotransfuzional trebue ținut seamă de faptul important că modificările patomorfice macroscopice nu sunt deloc constante și nu prezintă niciun caracter patognomonic. Mai mult încă, se poate chiar întâmpla ca la necropsia unui astfel de caz să nu se constate niciun fel de modificare macroscopică nici chiar de minimă importanță, realizând, în termeni medico-judiciari o necropsie albă.

Uneori se poate întâlni numai o hiperemie generalizată, interesând cu precădere organele abdominale.

Sunt autori care susțin că aceste modificări patomorfice pot fi atribuite turburărilor de hemodinamică, care în cazurile rapid mortale se manifestă și prin fenomene de viciere în distribuție, alături de staza în diferite organe (Petrov, Filatov, Bogomolova, Stoicova, Garfunkel, Mautner, etc.).

Observația de mai jos, a unei bolnave care moare la 2 ore după efectuarea unei transfuzii, arată tabloul macroscopic obișnuit al unor astfel de cazuri. Menționăm că această observație, al cărui examen histopatologic este incomplect, este redată numai pentru a demonstra aspectele patomorfice macroscopice.

Observație. Bolnava A. P. de 53 de ani, suferind de ulcer piloric calos penetrant în pancreas, este internată într'o clinică chirurgicală și operată. A doua zi i se face o transfuzie, dar

după introducerea a 30—40 cm³ de sânge, formându-se un mic hematom la nivelul locului de injecție, se întrerupe transfuzia.

Bolnava spune că îi este foarte frig, ceeace face ca să se renunțe la continuarea transfuziei. După 30 de minute bolnava acuză o stare generală rea, pulsul devine filiform, își pierde cunoștința și cu toate îngrijirile date moare după 2 ore dela efectuarea transfuziei.

Examenul necropsic. La secțiunea creierului se observă mici puncte hemoragice în substanța albă. Plămânii sunt intens hiperemiați și la secțiune lasă să se scurgă pe lama cuțitului o spumă roșie și o serozitate negricioasă. O hiperemie tot atât de importantă se întâlnește în splină și ficat. Inima apare mărită de volum și plină de chiaguri. Ficatul este deasemenea mărit de volum, de culoare roșie-brună și cu aspect granitat. Rinichii sunt măriți de volum, cu corticala îngroșată, de culoare vânătă și aspect granular și cu medulara de culoare roșie-închis. Preparatele microscopice arată infiltrații limfocitare în ficat, la nivelul spațiilor porte, în pancreas, glande suprarenale și rinichi.

Leziuni macroscopice sensibil asemănătoare s'au observat la un alt bolnav, de 65 de ani, care sucombă în aceeași clinică la un interval de 4 ore dela transfuzia făcută cu sânge conservat din același tub din care s'a făcut transfuzia la cazul expus mai sus. (Aceste cazuri sunt consemnate în lucrarea pentru examenul de stat a lui M. Sporn).

Din trecerea în revistă a aspectelor macroscopice pe care le relevă necropsia celor 2 cazuri se poate desprinde net faptul că numai examenul macroscopic singur nu este niciodată suficient pentru a explica patogenia șocului și mecanismul morții.

b) *Examenul histopatologic.* Urmărind desfășurarea histofiziologică a procesului lezional se poate constata că, dacă moartea survine în prima oră după șoc, expresia anatomopatologică a unui asemenea proces constă în acumularea principalei masse de sânge în vene și venule (Craevschi, Nemenova, etc.), în timp ce prezența unei staze în întreaga rețea capilară devine evidentă abia ceva mai târziu.

In primele ore predomină deci turburări foarte importante în circulația sanguină și limfatică, care se traduc histopatologic printr'o hiperemie deosebit de accentuată și leucocitoză viscerală, interesând cu predilecție țesutul hepatic, pulmonar, renal și splina, exprimând, după Craevschi, o redistribuție a sângelui în aceste organe și anume în venule. O hiperemie importantă a întregii rețele capilare, mai accentuată în rinichi, se observă începând numai dela 3 — 4 ore după declanșarea șocului. Pe un astfel de rinichi, glomerulii apar ischemici.

In același timp, spațiile lui Virchow-Robin din creier, spațiile Disse din ficat, sunt dilatate și destinse prin invadarea lor de către plasma sanguină, în care plutesc rare eritrocite și granulocite. Acest aspect histopatomorfic indică existența unei creșteri apreciabile a permeabilității peretelui vascular, fapt important în interpretarea fiziopatologică a fenomenelor patobiotice.

Edemul tisular și celular are un caracter de generalizare, interesând atât spațiile intercelulare, cât și țesutul conjunctiv. Aceste turburări în metabolismul apei, determinate mai ales de circulația defectuoasă a proteinelor și de alterarea echilibrului proteic, au consecințe deosebit de grave asupra celulelor parenchimatoase și mai ales asupra celulelor hepatice.

In astfel de cazuri, aspectul de intumescență clară a celulelor hepatice — cu citoplasma umflată, transparentă, sau de aspect vacuolar, cu nucleu excentric — poate fi considerat ca fiind caracteristic, dacă nu chiar patognomonic pentru starea de șoc, constituind un adevărat semn precoce al acestuia. Excentricitatea nucleului se datorește vacuolelor care-l împing la periferie, acestea traducând turburări profunde în metabolismul

hidric din ficat, care ajunge uneori să realizeze tabloul lezional al vacuolizării hidropigene.

Edemul tisular renal, deosebit de accentuat în medulară, și-ar găsi explicația în faptul că aici se află principala rețea de vase limfatice și sanguine.

Cercetarea măduvei oaselor arată o hiperemie impresionantă, care este destul de repede înlocuită de o apreciabilă imbibiție cu plasmă. In plus se mai observă un aspect de spălare a elementelor celulare.

Când moartea survine mai târziu, aspectul de intumescență și vacuolizare hidropigenă a celulelor hepatice nu mai poate fi întâlnit, ceeace înseamnă că altele sunt manifestările fiziopatologice pe care la prezintă organismul uman în acest stadiu.

Astfel, dacă moartea a survenit la 10 — 12 ore dela declanșarea accidentului, apar leziuni distructive vasculare grave. Se remarcă îndeosebi necroza pereților arterelor aferente ale glomerulilor lui Malpighi și, mai accentuat, necroza pereților venelor centrolobulare din ficat (Nemenova).

In zona centrolobulară s'au descris modificări importante ale arhitectonicii celulare, unele celule fiind în necrobioză, iar altele prezentând ratatinarea nucleilor, însoțită de o hipercromie a citoplasmei.

In rinichi, în astfel de cazuri se întâlnesc frecvent aspecte de intumescență turbure în tubii contorți, în ale căror lumene se pot observa masse amorfe de culoare roz, de natură proteică. In medulară, celulele tubilor drepți se găsesc frecvent în necrobioză.

Redăm pe scurt câteva observații din cazurile personale.

Observația M. S. Dos. 323/950, în etate de 23 de ani, este internat într'un spital unde i se face o intervenție chirurgicală pentru o supurație prelungită după coxalgie. Bolnavul prezenta și tuberculoză pulmonară.

In una din zilele următoare operației i se face o perfuzie de 150 cm³ plasmă, continuându-se apoi cu sânge din grupul O, amestecat cu soluție clorurată izotonică.

După introducerea a 100 cm³ sânge (deși i se administrase în prealabil 1 ctg morfină plus 1 mg atropină), bolnavul face un frison puternic care determină oprirea perfuziei. Bolnavul se liniștește, dar după 2 ore nu se simte bine, își pierde cunoștința, devine agitat, nu vede, nu aude, nu reacționează nici la lumină și nici la durere. Pulsul este imperceptibil, tensiunea arterială scade mult și, cu toate îngrijirile date, sucombă după 12 ore dela transfuzie.

Examen macroscopic. Cadavrul unui bărbat cu țesutul gras subcutanat și cel muscular foarte bine desvoltat. La șoldul drept, paralel cu linia mediană, o cicatrice operatorie de 22 cm care prezintă la polul inferior o plagă de 3×2 cm cu suprafața secretantă, cu grunji albi.

In porțiunea externă a plicii inguinale, sub arcada femurală, se află o altă plagă de 3×2 cm cu suprafața secretantă.

Cavitatea craniană. Hiperemie și edem accentuat al substanței cerebrale și leptomeningelui. Limitele dintre substanța cenușie și cea albă se definesc greu, iar suprafața de secțiune a creierului este foarte lucioasă.

Cavitatea toracică și gâtul. Hiperemie în laringe și trahee, din care se scurge o abundentă serozitate sanguinolentă spumoasă.

Plămânii umplu cavitatea toracică, sunt de culoare violacee, iar la secțiune lasă să se scurgă o cantitate foarte mare de lichid seros, ușor rozat, microaerat, spumos; la presiune, această serozitate se scurge în valuri pe suprafața de secțiune. La vârful drept se remarcă o îngroșare pleurală, iar în parenchimul pulmonar la acest nivel se găsesc un tubercul de mărimea unei cireșe și alte formațiuni nodulare mici. Se mai găsește aici restul unei caverne. Vârful stâng prezintă foarte numeroase bule de emfizem.

Inima este mărită de volum, cu numeroase chiaguri în cavități. Miocardul de culoare palidă, friabil. Nu sunt leziuni valvulare.

Cavitatea abdominală. Splina mult mărită de volum, cântărește 600 g, este de culoare vânătă, cu numeroase incizuri foarte adânci. Aspect lucios, desen șters, tip de splină sago.

Ficatul, foarte mult mărit de volum, cântărește 3 250 g. Este friabil, de culoare galbenă-portocalie.

Suprarenalele prezintă puncte hemoragice în corticală.

Rinichii apar măriţi de volum, de culoare albicioasă. Fiecare cântăreşte 250 grame. La secţiune, corticala apare mult îngroşată, de aspect lucios, slăninos.

Coapsa dreaptă prezintă puroi cazeos în plagă.

Diagnostic anatomopatologic. Cicatrice operatorie la şoldul drept cu plagă deschisă la polul inferior. Plagă deschisă secretantă în treimea externă a plicii inguinale.

Hiperemie şi edem al substanţei cerebrale. Edem pulmonar acut. Tuberculoză macronodulară cazeoasă a vârfului pulmonar drept. Pahipleurită vârful drept. Hipertrofie a splinei cu amiloidoză probabilă. Rinichi mare alb (amiloidoză cu nefroză lipoidică?). Hepatomegalie. Alterări parenchimatoase în miocard, ficat, rinichi, splină. Focare hemoragice în corticosuprarenală.

Examen histopatologic. Degenerescenţă amiloidă foarte intensă în ficat şi splină, mai moderată în rinichi. Degenerescenţă grasă în ficat şi mici focare de citonecroză în miocard şi rinichi. Infiltraţie grasă cu picături mici în miocard şi rinichi.

Hiperemie moderată în toate organele, iar în suprarenale, unde hiperemia este deosebit de intensă, se găsesc focare hemoragice mai ales în zona reticulată şi în medulară.

Glomerulonefrită difuză cronică. Reacţie sclerogenă moderată în rinichi şi miocard. Infiltrate cu celule rotunde sau cu elemente fibroblastice, în miocard, sub endocard şi în rinichi, în acesta din urmă predominând histiocitele. Acelaş infiltrat celular se găseşte şi în ficat pericentrolobular. sau perilobular.

Edem al spaţiilor Virchow-Robin şi focare hemoragice mai accentuate în protuberanţă şi sub planşeul ventriculului al IV-lea. Plasmoragie.

Degenerescenţă acută hipercromă şi picnoză acută sau cariorexă pe alocuri în unele secţiuni din substanţa cerebrală. Edem pericelular în cortex şi nucleii dela bază. Apreciabile procese de mielinoliză şi de imbibiţie hidropigenă a celulelor nervoase, care pe alocuri apar foarte tumefiate.

Examenul toxicologic pentru viscere a dat rezultate negative.

Concluzii medico-legale. Moartea lui T. M. se datoreşte unui edem cerebral şi edem pulmonar acut, care au apărut la un individ cu alterări parenchimatoase grave în ficat, rinichi, splină, miocard şi suprarenale, la 12 ore după ce primise o perfuzie de plasmă.

Observaţia C. D. Dos. 324/950. , de 38 de ani, lăcătuş, este internat în acelaş spital cu bolnavul din prima observaţie, cu supuraţie cronică pleurală, după o fistulă esofago-extrapleurală tuberculizată.

In aceeaşi zi şi la aceeaşi oră ca bolnavul de mai sus primeşte o perfuzie cu plasmă în cantitate de 300 cm^3. După terminarea perfuziei, face un frison puternic. Se face bolnavului, morfină, se aplică sticle calde. După 5 ore bolnavul prezintă brusc fenomene de agitaţie, cianoză, dispnee şi crize convulsive, cu midriază. Cu toate îngrijirile date sucombă la 6 ore după transfuzie.

Examen extern. Cadavrul unui bărbat de talie medie, în vârstă de 38 de ani, cu ţesutul gras subcutanat şi cel muscular slab desvoltate. Rigiditatea cadaverică este prezentă integral. La plica cotului stâng se observă 2 urme de injecţii intravenoase. La mâna dreaptă se observă o urmă de injecţie. In regiunea abdominală, la stânga liniei mediane şi mai mult supraombilical, se observă o cicatrice operatorie de 10 cm, în mijlocul căreia se mai poate recunoaşte orificiul de gastrostomie. Pe faţa axilară dreaptă, în dreptul mamelonului, se observă un orificiu mare de fistulă cu marginile vinete şi răsfrânte în interior, prin care se scurge un lichid turbure de culoare galbenă-murdar, filant. Diametrul acestui orificiu este de 2 cm. Către bază sunt alte două orificii de fistulă cu diametrul de 2 mm. Paralel cu marginea internă a omoplatului se observă o cicatrice liniară cu concavitatea în afară, care se întinde dela spina omoplatului până la vârful acestui os, consecutivă unei toracoplastii (după cum rezultă din foaia de observaţie). Se mai observă o altă cicatrice de 10 cm care face un unghi de 45° cu prima (consecinţa unei intervenţii chirurgicale pentru un extrapleural).

Examen intern. Cavitatea craniană. Leptomeningele intens hiperemiate. Edem în substanţa cerebrală. Pe planşeul ventriculului al IV-lea puncte hemoragice şi hiperemie accentuată. Edem foarte accentuat în pedunculi şi mai ales în nucleii roşii.

Cavitatea toracică şi gâtul. Laringele şi traheea au mucoasa intens hiperemiată. Prin bronhii se scurge un conţinut rozat spumos.

Plămânul drept este complect sudat la peretele toracic, pleura fiind foarte mult îngroşată. Plămânul prezintă întinse zone de atelectazie şi noduli gălbui cu tendinţă fibroasă. Vasele cu pereţii îngroşaţi, ca şi bronhiile, proemină puternic deasupra suprafeţei de secţiune a plămânului. Pungă de piotorax în dreapta, delimitată de simfiza pleurală.

Plămânul stâng, de culoare roz, prezintă posterior o aderenţă care se desprinde cu uşurinţă. Pe suprafaţa exterioară şi mai ales la vârf se observă numeroase bule de emfizem, dând pe alocuri plămânului aspectul unui strugure.

La secţiune, suprafaţa plămânului, de culoare roşietică, lasă să se scurgă un lichid serosanguinolent, aerat, spumos.

Scanned with OKEN Scanner

Inima este de volum normal. In atriul drept se găsește un chiag fibrino-cruoric gălbui. Miocardul de culoare gălbuie, flasc, cu friabilitate mărită.

Abdomen. Cavitatea peritoneală liberă. Fața anterioară a stomacului puternic aderentă de peretele abdominal.

Splina, mărită de volum, de culoare vânătă, cântărește 350 g, iar la secțiune desenul apare șters, prezentând pe alocuri zone de aspect lucios.

Suprarenalele sunt intens hemoragice, iar corticala nu se mai poate distinge.

Rinichii, măriți de volum, de o culoare vânătă, cântăresc amândoi 600 g. Se decapsulează ușor. La secțiune se remarcă o stază accentuată, corticala fiind pe alocuri îngroșată și de aspect lucios.

Ficatul, de aspect pestriț, micșorat de volum, cântărește 1 050 g. La secțiune aspect de mozaic. Intr'o rețea de culoare vânătă se remarcă insule nodulare de culoare gălbuie.

Stomacul conține resturi alimentare lichide.

Diagnostic anatomopatologic. Fistule toracice pe fața axilară dreaptă. Cicatrice liniare postoperatorii pe fața posterioară a hemitoracelui drept. Plăgi ale peretelui abdominal. Edem al substanței cerebrale. Hiperemie cu puncte hemoragice în planșeul ventriculului al IV-lea. Discret edem pulmonar. Emfizem pulmonar stâng. Tuberculoză fibronodulară și scleroză bronhovasculară în plămânul drept. Pungă de piotorax drept. Peripleurită și parietită la dreapta. Hipertrofia splinei. Steatoză și hiperemie a ficatului. Stază mare cu hipertrofia rinichilor. Suprarenalită hemoragică. Alterări parenchimatoase în miocard, ficat, rinichi, splină.

Examen histopatologic. Suprarenalele transformate în adevărate masse hemoragice. Stază mare în ficat și rinichi. Moderată scleroză interstițială în rinichi. Nefroză. Edem glomerular. Infiltrate limfocitare și histioide între tubi și sub capsula renală, realizând un tablou de nefrită cronică moderată. Hiperemie, edem al spațiilor Disse, cu proliferarea celulelor Kupffer din ficat. Moderată infiltrație grasă în ficat. Discretă infiltrație cu granulații fine grase în miocard și rinichi. Focare infiltrative discrete, cu celule rotunde și histocite în ficat. Fibrele miocardice cu striațiile pierdute, nucleii picnotici și apreciabile depozite de lipofuscină. Edem al substanței cerebrale cu dilatarea tecilor lui Virchow-Robin și leziuni ale celulelor nervoase ca în cazul de mai sus. Alveolită seroasă pe zone foarte întinse.

Examenul toxicologic al viscerelor a fost negativ.

Concluzii medico-legale. Moartea lui C. D. se datorește unui edem cerebral acut care a apărut la un individ cu leziuni întinse ale plămânului drept, practic inapt pentru hematoză, cu edem pulmonar, cu alterări parenchimatoase grave în miocard, rinichi, suprarenale, splină și care s'a produs la câteva ore (6) după ce bolnavul primise o perfuzie de plasmă.

De remarcat faptul că în aceste două cazuri în care leziunile organice găsite la autopsie (mai ales leziunile renale și leziunile organice consecință a supurațiilor cronice) contraindicau transfuzia s'au observat leziunile șocului hemotransfuzional precoce. Mai mult, al doilea caz prezenta, pe lângă o veche supurație, și o stare de subnutriție din cauza fistulei esofago-bronho-pleurale care împiedica hrănirea pe cale naturală (bolnavul se hrănise numai prin tubul de gastrostomie).

Trebue subliniat deci că ambii bolnavi prezentau o stare generală rea datorită afecțiunilor cronice de care sufereau.

Plasma cu care s'a făcut transfuzia la acești doi bolnavi a provenit din acelaș tub.

In aceeași zi s'a mai făcut o perfuzie de alt sânge unui alt bolnav, la aceeași clinică, care a prezentat numai un frison trecător.

Ancheta făcută a arătat că plasma fusese transportată și păstrată după toate regulile din instrucțiuni și că, din punct de vedere tehnic, transfuzia a fost efectuată în condiții bune.

Totuși, nu se poate nega categoric existența unor defecte ale plasmei.

Edemul cerebral destul de intens pare că a jucat rolul cel mai important ca mecanism tanatogenetic.

La ambele cazuri s'au remarcat procese de suprarenalită hemoragică. Ele presupun deci mecanisme patogenice și tanatogenetice oarecum asemănătoare. Condițiile de degradare a parenchimelor sunt aceleași, supurațiile prelungite determinând desigur o apreciabilă fragilitate vasculară

Scanned with OKEN Scanner

și profunde turburări de hemodinamică la contactul cu plasma și sângele perfuzat care aduceau proteine străine.

Asupra leziunilor pe care le prezentau bolnavii și care au fost descrise la examenul necropsic, nu se putea formula niciun prognostic precis.

Observația III. Al treilea caz, în vârstă de 58 ani, este internat cu un cancer al antrului pilloric. După intervenția chirurgicală i se face perfuzie cu soluție clorurată izotonică, plasmă și glucoză. A treia zi i se face o transfuzie cu sânge în soluție clorurată izotonică, din același tub de sânge conservat, din care se făcuseră transfuziile dela cele 2 cazuri anterioare. La 15 minute se declanșează șocul și la 18 ore după transfuzie sucombă.

Examenul necropsic a arătat o hiperemie generalizată în creier, plămâni, mai pronunțată în pancreas, splină și ficat. Mici puncte hemoragice în substanța cerebrală. Inima mărită conține chiaguri. Ficatul mărit, de aspect granitat. Splina și suprarenalele hiperemiate.

Examenul histopatologic arată o hiperemie mare în glomeruli, fără hemoliză. In pancreas se observă în țesutul interstițial din jurul nervilor mici hemoragii și infiltrații limfocitare masive. Edem intertrabecular în ficat. Infiltrații limfocitare în suprarenale. Mici focare de scleroză în miocard.

Observațiile IV și V. Au fost copii între 2 și 7 ani internați cu diagnosticul de distrofie cu hipotrofie de gradul al II-lea. Unul moare la 5 ore după ultima transfuzie, iar celălalt la 9 ore. In ambele cazuri se mai făcuseră anterior transfuzii.

Protocoalele macroscopice, neaducând nimic concludent, nu mai sunt redate.

In ambele cazuri, examenul histopatologic arată leziuni deosebit de importante. Astfel s'au observat focare bronhopneumonice cu celule gigante și zone cu hiperemie și edem alveolar variabil ca intensitate dela un câmp microscopic la altul.

Ficatul prezintă procese degenerative cu intensă leucocitoză în lumenul vaselor sanguine. Hiperemie în rinichi cu leucocitoză intravasculară. Aceeași hiperemie în creer.

Sângele transfuzat la cei doi copii provenea din același tub, și ancheta a arătat că data de valabilitate expirase de 24 de ore.

In aceste ultime cazuri, deci, în patogenia șocului hemotransfuzional sunt implicate modificări în calitatea fizică sau biologică a sângelui transfuzat, lucru pe care ni-l indică însăși expirarea termenului de valabilitate.

Rezumând aspectele morfopatologice ale ultimelor cazuri de șoc hemotransfuzional precoce, se poate spune că acestea se caracterizează printr'o hiperemie accentuată în toate organele și hemoragii punctiforme în substanța cerebrală. Edemul pulmonar acut este comun aproape tuturor cazurilor, ca și edemul substanței cerebrale și leptomeningelui. Ficatul și inima sunt obișnuit mărite, iar leziunile vasculare ale suprarenalelor sunt de o deosebită importanță.

Examenul histopatologic confirmă caracterele patomorfice observate la examenul macroscopic și amintește leziunile care caracterizează diagnosticul de șoc hemotransfuzional acut.

In afară de aceste leziuni, unele cazuri au prezentat și leziuni organice, uneori avansate, care au intervenit cu siguranță în determinismul patogenic al manifestărilor fiziopatologice posttransfuzionale, ca factor declanșator al turburărilor de hemodinamică și al manifestărilor coloidoclazice. Acestora le revine, foarte probabil, o apreciabilă contribuție în desfășurarea proceselor tanatogenetice la cazurile menționate.

Declanșarea șocului s'a produs la cel mult o oră dela efectuarea transfuziei și primele simptome prin care s'a manifestat au fost frisonul și senzația de valuri de căldură, temperatura putând atinge uneori 40°, cu scăderea amplitudinii pulsului și a tensiunii arteriale.

Pierderea cunoștinței, starea de delir și turburările în funcția reflexelor sunt caractere comune stadiilor terminale, ele constituind etapa epicritică a momentelor tanatogenetice.

Scanned with OKEN Scanner

Leziunile observate în șocul hemotransfuzional tardiv

Se pot grupa aici cazurile care ajung la exitus cam la 24 de ore dela efectuarea transfuziei sau după 24 de ore.

Tabloul morfopatologic este variabil, în funcție de cauza care a determinat declanșarea șocului.

In genere, pentru modificările care aparțin numai declanșării șocului se întâlnesc aspecte macroscopice oarecum comune.

Examenul macroscopic. Tabloul lezional este dominat de leziunile degenerative care se întâlnesc cu o intensitate deosebit de mare în ficat și rinichi.

In cadrul turburărilor circulatorii se observă o anemie pronunțată a creierului, substanța cerebrală având adeseori un aspect gelatinos și palid, fără desen vascular. Acest aspect se datorește faptului că edemul tisular și turburările de hemodinamică în general au o situație majoră în ansamblul proceselor lezionale (Craevschi, Nemenova).

Pe materialul personal am observat însă că substanța cerebrală a prezentat sufuziuni hemoragice mai ales în planșeul ventriculului al IV-lea, însoțite de o intensă hiperemie a leptomeningelui și a substanței cerebrale.

Aproape constant s'a întâlnit edemul pulmonar, cu toate caracteristicile sale.

Inima se găsește în diastolă, cu auriculul drept și ventriculul stâng dilatate, cu miocardul respectiv flasc; cavitățile conțin aproape totdeauna chiaguri.

Uneori și mai ales în cadrul expertizei trebue căutate cu multă atenție eventualele zone de infarctizare și emboliile prin chiaguri în vasele corespunzătoare.

Alteori se găsesc leziuni de glomerulită difuză sau în focar. In cazul când în cursul evoluției șocului apar și fenomene de hemoliză se poate pune problema diagnosticului diferențial între o hemoliză intravitală și o hemoliză cadaverică. Pereții arteriali pot fi imbibați cu hemoglobină, iar în cazurile de moarte tardivă Abricosov a descris leziuni de hemosideroză în ficat și splină.

In afară de leziunile produse prin mecanismele șocului hemotransfuzional se mai pot constata la necropsie leziuni organice cronice sau cu evoluție acută, independente de procesul șocului și care puteau constitui în unele cazuri o contraindicație pentru transfuzie.

Examenul histopatologic trebue privit mai ales în perspectiva cauzei care a intervenit în declanșarea șocului, ca și a momentelor patogenice care au dus la moarte.

Ca un caracter general al tuturor formelor etiologice și patogenice se remarcă prezența leziunilor cu caracter alterativ în toate organele parenchimatoase, așa după cum pentru cazurile de șoc hemotransfuzional acut, precoce, caracterul fundamental și general al leziunilor era constituit de turburările de hemodinamică, după autorii sovietici.

Intensitatea leziunilor, ca și succesiunea diferitelor etape evolutive în procesele morfopatologice, este în funcție de timpul scurs dela declanșarea șocului și până în momentul morții.

Astfel, dacă moartea survine la 24 de ore după transfuzie, celulele tubilor contorți se descuamează masiv, limitele dintre ele se șterg, nucleii nu se mai colorează. Descuamări de o intensitate puțin obișnuită se întâl-

Scanned with OKEN Scanner

nesc în tubii drepți. In lumenul tubilor se mai găsesc eritrocite distruse și hemoglobină liberă.

La 48 de ore dela declanșarea șocului, examenul histopatologic arată zone mai mult sau mai puțin întinse cu necroza celulelor hepatice, atât pericentrolobular, cât și perilobular, interesând uneori întregul teritoriu al unui lobul.

Dacă moartea survine la 5 — 10 zile dela transfuzie, tabloul histopatomorfic se caracterizează prin înlocuirea zonelor de necroză din ficat cu țesutul de granulație (Craevschi).

In acelaș timp, rinichii prezintă procese de regenerare a epiteliului și focare de infiltrație în stromă cu elemente histio-limfocitare.

In afara leziunilor descrise mai sus, se găsesc altele care caracterizează atât șocul hemotransfuzional precoce, cât și șocul care produce moartea tardiv.

In categoria unor astfel de leziuni se observă tromboza. Trombii au structuri diferite, putându-se găsi : trombi hialini, masse trombotice amorfe, substanțe proteice coagulate. In capilarele hepatice s'au pus în evidență așa zișii trombi de aglutinare, constituiți din celule endoteliale descuamate, leucocite și eritrocite (Craevschi).

In vasele diferitelor organe se găsesc în mod izolat trombi parietali multipli cu o structură net reticulară, formată din filamente de fibrină.

In determinismul apariției trombilor se crede că intervin turburările de hemodinamică, ca încetinirea curentului sanguin și staza, condiții caracteristice de altfel șocului. La acestea se adaugă inevitabilele modificări ale proteinelor din sânge în astfel de cazuri. Aceste modificări, după Bogomoleț, sunt condiționate de reacția coloidoclazică, care determină o precipitare a moleculelor proteice cu dispersie mare și formarea de floculate. Pe preparatele microscopice făcute din materialul nostru s'au întâlnit trombi și aspecte care intră în cadrul teoriei lui Bogomoleț.

Leziunile endoteliului vascular constatate pe o parte din materialul nostru, ca și distrugerea elementelor figurate ale sângelui, joacă, credem, un rol nu lipsit de importanță în mecanismul de apariție al trombilor.

Ca morfogeneză, arhitectonica trombilor este diferită după organul în care se constitue.

★

In concluzie, datele histopatologice care caracterizează șocul hemotransfuzional precoce și șocul hemotransfuzional tardiv pot fi rezumate astfel :

In șocul hemotransfuzional precoce, produs în primele 24 de ore, indiferent de cauza care intervine în mecanismul său patogenic, se observă aspecte morfologice care caracterizează fiziopatologic turburările de hemo- și limfodinamică.

In șocul hemotransfuzional, în cazurile în care moartea survine tardiv, adică după 24 de ore, pe măsură ce aspectele morfopatologice care exprimă turburări de hemodinamică se atenuează, tabloul lezional începe să fie dominat de procesele degenerative și necrobiotice, interesând atât pereții vaselor, cât și celulele parenchimatoase, cu predominanță hepatică și renală.

In oricare din etapele evolutive, examenul histopatologic pune în evidență aspecte care indică semnele unei desagregări a elementelor sângelui.

Scanned with OKEN Scanner

Din punctul de vedere al cauzalității, majoritatea șocurilor hemotransfuzionale se datoresc transfuziilor cu sânge care nu prezintă calitățile fizice sau biologice necesare.

Calitatea fizică sau biologică proastă a materialului transfuzat poate să țină de următorii factori : sângele poate să fie infectat, poate să conțină chiaguri, poate să fie supraîncălzit, poate să fie de grup incompatibil sau poate să fie sânge incompatibil individual.

Vor fi expuse mai jos leziunile caracteristice pentru fiecare din aceste modalități etiologice, leziuni care în cadrul unei expertize medico-judiciare pot servi la efectuarea diagnosticului diferențial etiologic al șocului, ceeace constituie de altfel însuși obiectivul expertizei.

Leziunile din transfuzia cu sânge infectat

Prezența de microorganisme patogene în sângele transfuzat poate provoca nu numai o reacție deosebit de gravă din partea organismului în timpul transfuziei, dar poate determina desvoltarea unei septicemii, în ale cărei momente patogenice, fenomenele de șoc au un rol deosebit de important, după Nemenova, ca factor predispozant la generalizarea procesului septicemic.

Cercetări experimentale au arătat că pătrunderea florei saprofite aerobe în sânge imprimă acestuia proprietăți șocogene, așa cum se întâmplă de exemplu în cazul când în sânge se găsește bacilul antracoides și aerogenes (Garfunkel, Nemenova, etc.).

In cadrul transfuziilor din clinică, infectarea sângelui cu bacteriile menționate mai sus se poate realiza numai în cazul când nu se respectă riguros regulile privitoare la prepararea și păstrarea sângelui.

Studiul leziunilor care survin în asemenea eventualități le datorăm lucrărilor experimentale ale lui Garfunkel, Nemenova, Dvolaițcaia-Barâșeva, etc.

Tabloul general patomorfic al șocului posttransfuzional consecutiv întrebuințării de sânge infectat poate prezenta o serie de particularități, și anume :

Se găsesc, în aceste cazuri, distrugerea intravasculară a unei importante părți a elementelor figurate sanguine cu liza stromei eritrocitelor, necroze vasculare precoce și necroza parenchimului din jurul acestor vase. Totodată, țesutul din jur este abundent imbibat de hemoglobină.

In acelaș timp se remarcă un răspuns net din partea celulelor reticulo-endoteliale, care se tumefiază, proliferează și se descuamează.

Adeseori se găsesc necroza foliculilor splenici și o adevărată apoplexie vasculară în suprarenale, care pot prezenta hemoragii apreciabile.

Caracteristice și s'ar putea spune chiar patognomonice acestor cazuri sunt trombozele și coloniile microbiene care se întâlnesc frecvent în capilarele viscerale și în special în cele hepatice. Obișnuit se întâlnește tumefacția fibrinoidă a pereților vasculari, mergând până la distrugerea lor completă.

Leziunile din cursul șocului prin transfuzia de sânge infectat traduc o acțiune toxică deosebit de intensă.

Alături de tabloul morfopatologic caracteristic și cu valoare patognomonică de diagnostic etiologic se întâlnesc și leziunile care caracterizează în general șocul hemotransfuzional.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, se întâlneşte o importantă hiperemie în toate organele, cu dilatarea capilarelor şi îngustarea lumenului venulelor; spaţiile perivasculare sunt destinse de plasmă, iar în venele pulmonare, în special, se găsesc trombi leucocitari şi fibrinoşi.

Alături de procesele infiltrative se găsesc în ficat şi rinichi leziuni alterative.

In materialul nostru nu figurează niciun caz de transfuzie cu sânge infectat.

Leziunile din transfuzia cu sânge supraîncălzit

Iniţial sângele poate fi de bună calitate, dar în unele cazuri, foarte rare de altfel, sângele poate suferi o supraîncălzire (nesupraveghere, încălzire repetată, transportare pe căldură mare, în timpul verii fără cutie izotermică, etc.).

Cercetările lui Levin şi Nemenova au contribuit într'o largă măsură la stabilirea caracterelor tabloului patomorfic în asemenea cazuri.

Cercetările experimentale au arătat că un sânge încălzit la 50° devine absolut inutilizabil pentru transfuzie, dat fiind faptul că încălzirea produce modificări importante în componentele proteice ale sângelui, căruia îi imprimă proprietăţi şocogene; componenta alterativă a procesului lezional general apare mult crescută în aceste cazuri. Ca leziuni caracteristice accidentelor consecutive transfuziilor cu sânge supraîncălzit se găsesc o tromboză intensă, în special în vasele din circulaţia mică, leziuni alterative de tip degenerativ şi necrobiotic şi în plus tabloul morfopatologic tipic al şocului hemotransfuzional.

Trombii sunt constituiţi din fibrină şi puţine elemente figurate sanguine. Formarea acestor trombi se datoreşte coagulării fibrinei, coagulare care începe chiar din momentul supraîncălzirii şi se continuă apoi în organismul primitorului, unde se pare că se coagulează nu numai fibrina din sânge transfuzat, dar şi aceea din plasma primitorului. Coagularea fibrinei continuă şi după filtrarea sângelui, care obişnuit este efectuată înainte de transfuzie.

In lumenul vaselor se pot vedea eritrocite hemolizate sau distruse.

Prezenţa leziunilor necrobiotice vasculare şi parenchimatoase din rinichi şi ficat indică gravitatea şocului, ca şi toxicitatea sângelui transfuzat.

Şocul hemotransfuzional produs prin transfuzia de sânge supraîncălzit este totdeauna mortal.

Cercetarea competentă a leziunilor histopatologice şi interpretarea lor justă, împreună cu ancheta anamnestică, pot stabili adevărata cauză a acestor accidente.

Leziunile din transfuzia unui sânge care conţine chiaguri

Comportă aceleaşi aspecte lezionale şi mecanisme patogenice ca cele descrise în cazul accidentelor produse de sângele supraîncălzit.

Leziunile din transfuzia unui sânge dintr'un grup incompatibil

Examenul histopatologic în cazurile din acest grup pune în primul rând în evidenţă leziunile caracteristice şocului hemotransfuzional, care

în astfel de cazuri sunt tipice. Aceste leziuni sunt însă însoțite de aspecte morfopatologice absolut caracteristice pentru acest grup etiologic și care constau într'un masiv proces de hemoliză intravasculară, cromoliză și formarea de numeroși cilindri hematici în tubii renali. Se pot găsi chiar blocuri de hemoglobină liberă de aspect granular.

Din punct de vedere fiziopatologic se produce un proces de aglutinare plus un proces de hemoliză. In procesul de hemoliză sunt interesate și eritrocitele primitorului. Procesele de hemoliză apar foarte precoce în vasele ficatului. Eritrocitele hemolizate se pot pune în evidență prin metoda Mallory și Lepène.

Cilindrii de hemoglobină sunt frecvenți în tubii renali, hemoglobina fiind eliminată prin rinichi.

Leziunile care apar în transfuzia făcută în condițiile unei reactivități crescute a organismului sau cu sânge de incompatibilitate individuală

In acest grup Craevschi înglobează toate cazurile mortale prin șoc hemotransfuzional, în care expertiza nu poate să stabilească existența niciunuia dintre factorii menționați: greșeli în determinarea grupului sanguin, deficiențe fizice ale sângelui transfuzat, existența unor leziuni organice care să constitue contraindicații absolute sau greșeli de tehnică.

In cadrul expertizei medico-judiciare pentru cercetarea și stabilirea cauzelor care au determinat accidentul și moartea, aceste cazuri sunt acelea care prezintă cele mai mari dificultăți.

Reactivitatea specială a organismului primitorului pare să joace un rol deosebit în procesele fiziopatologice ale șocului hemotransfuzional din aceste cazuri, și ea este în strânsă dependență cu o sensibilitate crescută a organismului în cursul evoluției unei boli infecțioase, așa cum a constatat Rufanov în septicemii.

In ceeace privește reactivitatea specială a primitorului, trebue să se înglobeze aici atât reactivitatea congenitală, cât și cea dobândită.

Suprapuse pe leziunile bolii de bază sau pe leziuni cronice care traduc suferințe organice anterioare se găsesc elementele histopatomorfice care realizează tabloul lezional al șocului hemotransfuzional.

In acest grup intră și cazurile la care complicațiile posttransfuzionale sunt datorite factorului Rhesus, și la care șocul hemotransfuzional mortal este atribuit existenței de aglutinine antirhesus. Accidentele mortale se datoresc deci unei transfuzii cu un sânge Rh + la indivizi Rh negativi, sensibilizați.

Sensibilizarea este posibilă la femei Rh negative, în cursul unei sarcini cu făt Rh pozitiv (Umanova, Sapojnicov V. I., etc.).

Leziunile din cursul complicațiilor datorite factorului Rh

In astfel de cazuri se produce o reacție hemolitică variabilă ca intensitate, iar moartea se produce prin fenomene de insuficiență renală, destul de tardiv, până la 10 — 17 zile dela data transfuziei. Tabloul lezional al șocului hemotransfuzional există, însă este mai puțin evident, fiind dominat de intensul proces de hemoliză intravasculară.

Accidentele mortale posttransfuzionale prin această modalitate sunt excepțional de rare. Ele reprezintă de fapt o reacție a întregului organism,

Scanned with OKEN Scanner

care se manifestă printr'un ciclu deosebit de complex de procese biologice (Vinograd-Finkel F. R. și S. B. Scopina).

Datele de literatură arată că intensitatea reacției, ca și prognosticul sindromului anatomo-clinic, ca expresie a șocului, este în strânsă dependență cu mai mulți factori, și anume : cantitatea de sânge transfuzat, gradul de activitate al anticorpilor antirhesus la primitori, starea inițială în care se află individul din punct de vedere fiziologic și biologic, modificările reactivității organismului. Un ultim factor, de o covârșitoare importanță și singurul de altfel care ne poate ajuta efectiv în interpretarea tabloului morfopatologic, este reglarea nervoasă a aparatului cardio-vascular, ale cărei modificări se exprimă printre altele prin turburările de hemodinamică amintite.

Accidentele devin mortale numai în cazurile în care se efectuează transfuzii masive, dela 800 cm^3 în sus.

La 71 reacții grave datorite incompatibilității Rh, Petter a avut 10 cazuri mortale.

Macroscopic, leziunile cele mai importante, chiar din primele ore, sunt cele renale. Rinichii sunt măriți de volum, de culoare cenușie, cu desen șters. In stratul cortical se pot observa puncte roșii, iar în medulară dungi roșietice.

Microscopic. In accidentele grave se remarcă o distrugere intensă a eritrocitelor și leziuni renale de o intensitate impresionantă.

Pentru a ilustra modificările histopatologice pe care le imprimă organismului accidentele posttransfuzionale prin incompatibilitatea Rh se va expune o observație tipică complect studiată și care aparține lui Umanova M. A., Sapojnicov C. I., etc.

Observație. Este vorba de o femeie care a avut trei sarcini, dintre care două duse la termen și un avort. Are o nouă naștere cu făt mort și pierderi mari de sânge. I se face o transfuzie de sânge, după care se instalează o stare gravă, cu amețeli, grețuri, vărsături, edeme, oligurie, hematurie, albuminurie, o creștere importantă a azotului neproteic, hemoglobina sub 37%, ajungând ulterior până la 17%.

Sângele bolnavei era Rh negativ, iar sângele transfuzat Rh pozitiv.

Examenul necropsic. Nefrită acută cu componentă nefrotică. Bronhopneumonie fibrinoasă a lobului mijlociu drept. Hemoragii punctiforme în capsulele suprarenale. Mici cicatrice în stratul cortical al unuia dintre rinichi.

Examenul histopatologic. Ficat. Pereții venulelor mici sunt îngroșați și imbibați cu un lichid albuminos, realizând tabloul așa zisei plasmoragii. Endoteliul vascular în general are structura păstrată, prezentând însă pe alocuri un proces de descuamare moderată. Pereții capilarelor sunt edematiați și împinși spre centrul lumenului. Intre celula hepatică și capilar se formează un spațiu larg plin cu masse amorfe de albumină : dilatarea spațiilor Disse.

Rinichii. Hiperemie moderată a stratului cortical, mult mai intensă în medulară. Spațiile capsulare sunt dilatate, unele din ele conținând o massă roz-palid ; ghemul vascular glomerular este cel mai adesea nemodificat, uneori apărând edematiat și conținând un număr mare de nuclei. Se remarcă în plus o dilatare a lumenului tubilor contorți, care au epiteliul plat, limita dintre celule ștearsă, iar pe alocuri se pot observa și celule descuamate. Unele celule sunt în necrobioză. In lumenul multora din tubii contorți se găsesc eritrocite distruse, masse de hemoglobină liberă și granulocite. In stratul medular se întâlnește un accentuat edem al stromei intercanaliculare. Lumenul unora dintre tubii drepți este îngustat, în vreme ce al altora este foarte dilatat, conținând masse de hemoglobină distrusă și de epitelii descuamate. Unii tubi conțin aglomerări de granulocite. In jurul unora dintre tubi se distinge o infiltrație a stromei cu granulocite. Celulele epiteliului tubilor drepți sunt de mărimi și forme diferite, unele din ele având nucleii mari, bogați în cromatină (celule de regenerare). Tot în medulară se observă zone hemoragice întinse cu topografie perivasculară.

Interpretând procesele tanatogenetice în lumina cercetărilor histopatologice se poate spune că, în acest caz, cauza morții poate fi căutată în leziunile renale.

Absența unor modificări evidente din partea glomerulilor ne arată însă că nu este vorba aici de o glomerulonefrită cronică agravată și nici de o glomerulonefrită acută.

Aspectele morfopatologice se deosebesc net de tabloul nefrozei necrotice, care se întâlnește în unele intoxicații, cum este aceea cu sublimat, sau în cazurile de șoc hemotransfuzional produs prin incompatibilitate sanguină, sau printr'un sânge infectat.

Aspectele lezionale descrise nu pot fi încadrate nici în grupul proceselor degenerative, caracteristice nefropatiilor gravidice, acestea din urmă având în majoritatea cazurilor o evoluție favorabilă și dispărând destul de repede după naștere. Atunci când astfel de cazuri au un sfârșit letal se întâlnește în rinichi tabloul nefrozei lipoidice.

Patogenia leziunilor renale poate fi lămurită pe baza prezenței în tubi a unei mari cantități de produse, rezultate din distrugerea elementelor sanguine, eritrocite distruse și hemoglobină liberă.

Aceste produse de descompunere a elementelor sângelui au determinat leziunile renale descrise care au dus prin uremie la moarte.

Leziunea descrisă în rinichi în acest caz poate fi deci considerată ca o nefropatie toxică, determinată de o eliminare masivă a elementelor amintite.

Focarele de pneumonie, edemul pulmonar, plasmoragia și edemul spațiilor Disse din ficat sunt rezultatul stării uremice care a evoluat acut în ultimele zile.

Nu s'au observat în cadrul cercetărilor histopatologice modificările alterative caracteristice șocului hemotransfuzional.

*

Ceeace constitue unul din caracterele fundamentale în tabloul lezional general din cazurile de accidente prin șoc hemotransfuzional este faptul că din partea miocardului nu se remarcă modificări morfopatologice deosebit de importante, în perioada inițială, în cazul șocului hemotransfuzional precoce, acut, acestea putând lipsi chiar complect.

De o importanță deosebită ne-au apărut unele aspecte morfopatologice, întâlnite aproape constant la cea mai mare parte a cazurilor care constitue materialul personal.

Independent de cauza care a determinat șocul și independent de faptul că moartea s'a produs precoce sau tardiv, au fost observate o serie de leziuni în substanța cerebrală, între care edemul cerebral se situează pe primul plan. Acest edem interesează atât spațiile perivasculare Virchow-Robin, unde regăsim plasmoragia din celelalte organe, dar interesează mai ales celulele nervoase, care sunt tumefiate, imbibate de serozitate, în intumescentă hidropigenă, cu cariorexă, uneori cu aspecte de degenerescență acută hipercromă. In jurul celulelor nervoase se remarcă frecvent o bandă clară de edem pericelular. Sectorul fibrelor nervoase este disociat de edem, luând aspectul unui burete cu ochiurile puternic destinse.

Procesele de mielinoliză sunt frecvent întâlnite, dar aspectul lacat sau de disoluție al substanței tigroide nu poate fi interpretat în sens patologic, deoarece materialul cercetat a fost prelevat la mai mult de 6 ore dela moarte (Gh. Diaconiță și Viorica Murgulescu).

Hiperemia era de multe ori deosebit de accentuată și se puteau vedea eritrocite perivasculare. Nu am observat însă focare de ramolisment cerebral, nici de natură ischemică, nici hemoragice.

Am insistat asupra aspectelor observate pe materialul nostru pentrucă, foarte probabil, ele pot explica manifestările de debut ale șocului, evoluția lui ulterioară și eventual succesiunea proceselor tanatogenetice.

Scanned with OKEN Scanner

Accidentele produse prin transfuziile de plasmă

Dat fiind faptul că metoda perfuziilor cu plasmă se aplică în ultimul timp foarte frecvent la copii, contingentul cel mai mare de asemenea accidente îl vom întâlni la aceştia. Metoda se aplică pe o scară largă în clinicile şi serviciile de pediatrie şi deaceea accidentele posttransfuzionale cu plasmă trebue să fie semnalate şi mai ales bine cunoscute. Plasma este defibrinată şi lipsită de elementele figurate ale sângelui, având deci cu totul o altă componenţă protidică decât sângele total, astfel încât este o diferenţă netă între patogenia şi fiziopatologia accidentelor posttransfuzionale cu sânge total, pe de oparte, şi a celor cu plasmă, pe de altă parte.

Dată fiind absenţa eritrocitelor din plasmă, aceasta nu poate da accidente de tipul aglutinării, hemolizei şi al incompatibilităţii de grup.

Accidentele datorite perfuziilor de plasmă se produc prin mecanismele patogenice ale şocului proteinic. Ele survin numai în cazurile când plasma este alterată, în sensul degradării proteinelor pe care le conţine, sau când este infectată.

Degradarea proteinelor plasmei se face fie prin păstrarea tuburilor cu plasmă la temperatură mare, fie prin infectarea acesteia.

In cazul infectării, degradarea proteinelor plasmei se face prin însăşi prezenţa microbilor, care sunt faţă de plasmă o proteină străină, şi mai ales prin intermediul produselor de metabolism microbian, a toxinelor microbiene sau prin desintegrarea microbilor morţi, ale căror proteine sunt eterogene faţă de plasmă şi o alterează.

Nu trebue apoi uitat faptul că plasma constitue un mediu admirabil pentru desvoltarea microbilor.

Cum transfuzia se face în mod obişnuit la copii distrofici, atrepsici, cu stări toxiinfecţioase, cu leziuni preexistente în diferite organe, comportarea faţă de şoc va fi în funcţie de posibilităţile lor de rezistenţă.

In cazurile care supravieţuesc şocului nu putem menţiona ca leziuni decât turburările din sistemul mieloid, manifestate printr'o creştere relativ moderată a elementelor seriei albe, în sângele periferic găsindu-se polinucleoză cu apariţia de elemente tinere. Constatarea acestui fenomen poate să constitue un argument pentru a afirma că plasma întrebuinţată pentru transfuzie a fost infectată.

In cazurile care se termină prin exitus se pun în evidenţă două categorii de aspecte histopatologice, şi anume : 1) modificări histopatologice date de leziuni preexistente, pentru care bolnavul era îngrijit în spital şi 2) leziuni care au survenit după transfuzia care a declanşat şocul proteinic.

Vom descrie aspectele morfopatologice găsite la 4 copii mici decedaţi prin şoc proteinic după perfuzie cu plasmă, cazuri pe care le-am studiat anatomo- şi histopatologic.

Leziuni preexistente şocului. Bronhopneumonia în focare diseminate a fost găsită în toate cazurile. In rinichi şi ficat s'au găsit leziuni degenerative, variind cantitativ dela caz la caz, reprezentate în rinichi prin procese de degenerescenţă granulară, asociate uneori cu aspecte de intumescenţă acută, iar în ficat prin moderată încărcare grasă, mai rar asociată cu leziuni de hepatită interstiţială acută. Aceste leziuni, şi în special nefroza, se întâlnesc la toate cazurile noastre.

Scanned with OKEN Scanner

In unul din cazuri am întâlnit leziuni cu caracter oarecum aparte, și anume, examenul histopatologic a arătat un proces de encefalită localizată, cu caracter focal și difuz, cu procese de glioză prin hiperplazie și proliferare glială, situată în jurul ventriculilor laterali și în teritoriul nucleului amigdalian.

Leziuni apărute în timpul și după transfuzia cu plasmă

Hiperemia este deosebit de accentuată în toate cazurile și în toate organele, având însă o precădere pentru substanța cerebrală, ficat, rinichi, plămân și suprarenală.

In suprarenală se întâlnesc frecvent sufuziuni hemoragice, atât în corticală, cât și în medulară, mai accentuate în zona reticulată a corticalei; în ficat se observă o intensă hiperemie interstițială, ca și în rinichi, unde sunt interesați și glomerulii.

Uneori s'au găsit diseminate în substanța cerebrală numeroase elemente eozinofile. In creier hiperemia poate lua un adevărat aspect apoplectic, mai ales în pereții ventriculari. Edemul în substanța cerebrală este foarte accentuat, atât perivascular, cât și pericelular, uneori fiind asociat cu procese de plasmoragie. El este mai accentuat în substanța albă.

Din partea celulelor nervoase se remarcă o moderată atrofie acută hipercromă, mai ales în planșeul ventriculului al IV-lea și în nucleii diencefalici.

O atrofie acută hipercromă accentuată a celulelor nervoase se întâlnește în ganglionii vegetativi.

Edemul este întâlnit și în alte organe, apărând mai evident în rinichi, care uneori prezintă edem accentuat în capsula glomerulilor.

Pentru a lămuri cadrul histopatologic al accidentelor consecutive perfuziilor cu plasmă, vom reda pe larg o observație mai caracteristică.

Observație. Fetița N. B. în vârstă de $2^1/_2$ luni, este internată într'un serviciu de pediatrie în ziua de 19 Septembrie 1952. Diagnosticul la internare este: dispnee acută, distrofie gr. I., otită bilaterală. Prezintă vărsături frecvente după alimentare, febră, numeroase scaune apoase, cianoză și paloare intensă. Antecedente: născută la termen în greutate de 2770 grame; a mai avut o dispepsie în August, pentru care fusese internată în același spital.

A făcut un tratament cu sulfamide, soluție clorurată izotonică, streptomicină, spălături în urechi și a primit în 12 zile 5 transfuzii de plasmă de câte 30 cm^3, pe care le-a tolerat bine.

După 30 Septembrie starea generală a copilului era bună. La 4.X.1952 copilul primește plasmă la ora 14. La ora 16 face frison, stare de agitație, ușoară cianoză, are privirea fixă și vărsături. I se administrează efedrină, oxigen, cortigen. Copilul își revine, dar la ora 18 intră din nou în colaps. Se repetă medicația dela primul accident, la care se adaugă soluție clorurată izotonică și glanduitrin; situația se ameliorează aparent. Face apoi al treilea colaps, este agitată, are convulsii și abdomenul balonat. Se repetă medicația, administrându-se în plus luminal.

La 5 Octombrie, dimineața, copilul continuă să fie în aceeași stare gravă, iar la ora 5 prezintă pe abdomen și membrele superioare lividități întinse. Sucombă la ora 8.

Examen necropsic (Dos. 819). Necropsia s'a făcut în ziua de 5.X.1952, la 4 ore dela deces. Copilul (3 luni) are talia de 55 cm și greutatea de 3400 grame. Distrofic. Urme de injecții intravenoase la nivelul ambelor jugulare. Numeroase urme de injecții subcutanate.

Substanța cerebrală hiperemiată, edemațiată, cu aspect gelatinos. Plămânii prezintă echimoze subpleurale punctiforme.

Țesutul pulmonar prezintă zone densificate, de culoare violacee, care cad la fundul vasului cu apă.

Inima cu puțin sânge fluid, nu prezintă nicio malformație congenitală. Stomacul conține circa 50—60 cm^3 lichid bilios. Intestinele prezintă foliculi măriți de volum și un conținut apos, grunjos, gălbui. Ganglionii mezenterici sunt măriți de volum. Nu se observă nimic deosebit macroscopic din partea celorlalte organe.

Examenul histopatologic. Hiperemie foarte accentuată pe secțiunile examinate, aceasta

fiind deosebit de importantă în substanţa cerebrală, rinichi, corticosuprarenale şi plămâni. Edem capsular al glomerulilor renali. Aspect hemoragic în zona reticulată a corticosuprarenalei.

Edem accentuat în substanţa cerebrală, îndeosebi în substanţa albă. Numeroase elemente eozinofile sunt diseminate în substanţa cerebrală.

Atrofie acută hipercromă moderată în celulele nervoase din substanţa cerebrală. Atrofie acută hipercromă accentuată în ganglionii vegetativi.

Leziuni de tip degenerativ în numeroase celulele epiteliale ale tubilor contorţi (degenerescenţă granulară), coexistând cu procese de intumescenţă clară, mai puţin numeroase.

Focare foarte recente, mici, de bronhopneumonie, diseminate, cu caracter interstiţial. Hiperplazia pulpei albe din splină cu atrofia pulpei roşii. Încărcare grasă în celulele hepatice.

Examenul bacteriologic. Însămânţările făcute din sângele recoltat la punctia cardiacă au desvoltat germeni cu caractere de enterococ.

Concluzii. Leziunile de intumescenţă clară, atrofia acută hipercromă, edemul cerebral. hemoragiile din suprarenală şi eozinofilele din substanţa cerebrală pot eticheta şocul ca expresia fiziopatologică a accidentului posttransfuzional cu plasmă la acest copil.

Leziunile reale de tip nefroză, ca şi cele hepatice, sunt leziuni care în orice caz au preexistat transfuziei şi şocului, ca şi cele pulmonare de altfel.

Toate cazurile pe care le-am studiat s'au prezentat cu aspecte sensibil asemănătoare. In literatura străină consultată nu am întâlnit lucrări care să redea cercetări anatomopatologice şi histopatologice efectuate pe cazuri mortale consecutive unui accident produs prin transfuzii cu plasmă. In niciunul din cazurile noastre nu a fost găsite elemente care să traducă existenţa unei infecţii acute sau a unei septicemii. Dimpotrivă, în cazurile care au supravieţuit s'a putut stabili existenţa factorului infecţios.

In cazurile de accidente posttransfuzionale cu plasmă nu se poate susţine că moartea ar fi datorită factorului infecţios, în sensul unei septicemii, întrucât timpul scurs dela transfuzie şi până la declanşarea accidentului este cu mult prea scurt. Moartea se produce din cauza alterării şi degradării proteinelor plasmei, degradare datorită prezenţei microbilor în plasmă, ca şi a toxinelor acestor microbi. In mecanismul morţii au intervenit fără îndoială edemul cerebral şi celelalte leziuni ale sistemului nervos, ca şi intensele turburări de hemodinamică.

Edemul cerebral intens, hemoragiile cortico şi medulo-suprarenale, leziunile pulmonare, edemul interstiţial în unele organe, apărute ca o consecinţă a transfuziei cu plasmă alterată, au dus la fenomene cardiovasculare grave, care, depăşind pragul compensaţiei circulatorii şi nervoase, atât de instabilă la copil, au determinat moartea, cu toate îngrijirile date.

In accidentele posttransfuzionale prin plasmă se cere pentru expertiza medico-judiciară controlul stării parenchimelor organismului şi executarea de însămânţări din sângele decedatului sau al persoanei vii. La cadavru, sângele se recoltează din inimă şi pulpa splenică. Se fac şi frotiuri din pulpa splenică pentru colorarea microbilor pe lamă. Se fac deasemenea însămânţări din tuburile de plasmă din care s'a făcut transfuzia. Se controlează cum a fost conservată plasma, condiţiile tehnice în care s'a făcut transfuzia. Se cercetează ce s'a întâmplat cu ceilalţi bolnavi care au făcut transfuzii din acelaş tub sau din acelaş lot de tuburi.

Morţile tardive în cazurile de plasmă infectată pot surveni în urma unei septicemii sau unei stări toxiinfecţioase în funcţie de microbul cu care a fost infectată. Datorită terapiei cu sulfamide şi penicilină, aceste cazuri sunt excepţionale.

Leziunile observate în cazurile de moarte posttransfuzională precoce provocată cu plasmă alterată dovedesc că moartea se produce aproape totdeauna prin şoc proteinic, perfect asemănător şocului anafilactic.

Scanned with OKEN Scanner

Leziunile organice care constituiau o contraindicație a transfuziei observate în accidentele posttransfuzionale mortale,

In astfel de cazuri, moartea este un accident posttransfuzional, nefiind precedată totdeauna de tabloul clinic al șocului hemotransfuzional. In aceste cazuri, când sunt puse în evidență unele aspecte morfopatologice caracteristice pentru șocul hemotransfuzional, acestea reprezintă un factor cu totul secundar și oarecum supraadăugat.

In asemenea împrejurări, examenul anatomopatologic pune în evidență în primul rând leziunile bolii de fond care a determinat moartea, ca și diferite leziuni organice care ne arată că transfuzia era contraindicată.

Astfel, la examenul anatomopatologic și histopatologic se pot găsi leziuni de scleroză renală, nefrită cronică, nefrită acută, miocardită, amiloidoză, ficat cardiac, etc.

A descrie aici toate aceste leziuni înseamnă a trece în revistă toate capitolele anatomiei patologice speciale.

Afecțiunile cardio-vasculare care evoluează cu manifestări de decompensare constitue contraindicații absolute pentru transfuzii.

In asemenea cazuri, tabloul clinic și morfopatologic al șocului poate lipsi.

Un loc aparte aparține contraindicațiilor condiționate de reactivitatea specială a organismului, care suferă modificări în cursul diferitelor boli, transfuzia putându-se însoți de șoc.

In primele 2 observații expuse mai sus s'au găsit leziuni care puteau constitui o contraindicație netă a transfuziei.

Leziuni prin greșeli de tehnică a transfuziei

In astfel de cazuri se folosesc metode speciale de autopsie, care să poată descoperi emboliile aeriene sau chiagurile din mica sau marea circulație. In aceste cazuri, tabloul lezional al șocului hemotransfuzional lipsește. In cazul unei morți prin embolii multiple sau chiar unice, necropsia va pune în evidență chiaguri ușor aderente în vasele embolizate sau zone de infarctizare în diferite organe.

INTERPRETAREA DATELOR DE ANATOMIE PATOLOGICĂ

Tabloul patomorfic macroscopic și microscopic al cazurilor de accidente mortale posttransfuzionale aduce o contribuție din cele mai importante în interpretarea condițiilor de etiologie, de patogenie, de histogeneză și fiziopatologie a șocului hemotransfuzional precoce sau tardiv, ca și în aprecierea modalităților care au putut interveni în determinismul morții.

Din studiul observațiilor expuse mai sus reiese un fapt deosebit de clar, și anume, că în toate aceste cazuri, indiferent de vârstă și de afecțiunea de care suferea bolnavul sau de cantitatea de sânge sau de plasmă care s'a transfuzat, s'a găsit în linii mari aceeași simptomatologie, bolnavii reacționând sensibil asemănător unul cu altul, existând numai diferențe de intensitate.

Cunoscând interdependența dintre cauză și efect și considerând manifestarea clinică ca o expresie fiziopatologică a unor leziuni histopa-

Scanned with OKEN Scanner

tologice existente, trebue să admitem că tuturor cazurilor care comportă o simptomatologie asemănătoare le corespund modificări morfopatologice oarecum similare, diferite numai ca întindere și intensitate.

Leziunile anatomopatologice și histopatologice constatate la necropsie și examenul microscopic confirmă în mod elocvent aceste noțiuni arătând cu date precise dependența strânsă dintre manifestările patobiotice și cele patomorfice.

In toate cele 9 cazuri de vârste diferite și cu afecțiuni organice tot atât de diferite, în afară de leziunile caracteristice fiecărui caz în parte, s'au putut observa leziuni macroscopice și microscopice comune, care explică foarte clar atât simptomatologia asemănătoare a acestor cazuri, cât și caracterele sindromului terminal.

Din examinarea materialului personal și a datelor din literatură reiese că o aceeași cauză poate produce accidente variabile, dela cele de o intensitate minimă, manifestate prin febră mică și frison, până la cele cu consecințe deosebit de grave, ca șocul și moartea. Toate aceste manifestări depind de un complex de factori destul de numeroși care acționează începând din momentul recoltării și preparării sângelui de transfuzat, și până în momentul când efectuarea transfuziei s'a terminat.

După toate datele și achizițiile noi în fiziologie și fiziopatologie, problema reactivității organismului în cazul transfuziilor de sânge și plasmă trebue privită prin prisma nervismului.

Fiziopatologia accidentelor posttransfuzionale nu mai poate sta astăzi pe ipoteze și concepții pur umorale, așa cum era privită până de curând și cum o mai privesc încă unii. In toate accidentele posttransfuzionale, ca fenomene constante, intervin distrugerea de eritrocite prin hemoliză și fenomene de aglutinare. Dar problema nu trebue rezumată la atât.

Din cercetările experimentale, din prezentarea datelor de literatură cunoscute astăzi asupra problemei, ca și din cercetarea materialului personal se poate desprinde net importanța studiului anatomopatologic pentru studiul și înțelegerea patogeniei și fiziopatologiei șocului hemotransfuzional.

S'a văzut că tensiunea arterială și colapsul sunt elemente care se întâlnesc constant în manifestările șocului hemotransfuzional. Diferiți autori consideră că o tensiune arterială maximă de 80 mm de mercur reprezintă un punct critic pentru bolnav. Această gravitate în cursul stărilor de șoc nu este condiționată de cifra absolută a tensiunii arteriale, ci de gradul de scădere al acestei tensiuni, în raport cu cifra inițială a tensiunii.

Totodată se știe că, în reglarea circulației și a cantității de sânge circulant, un rol de o deosebită importanță revine sistemului nervos central prin intermediul tonusului sistemului nervos vegetativ.

Leziunile întâlnite în sistemul nervos central în cazurile noastre confirmă elocvent rolul sistemului nervos în mecanismul producerii turburărilor de hemodinamică care declanșează șocul hemotransfuzional acut și al leziunilor caracteristice acestuia. Edemul substanței cerebrale, cu leziunile celulei nervoase descrise, leziunile vasculare, ca și procesele de mielinoliză din fibrele nervoase sunt elemente care demonstrează suficient suferința substanței cerebrale și deci intervenția ei în producerea și accentuarea turburărilor circulatorii în special și, în general, intervenția ei în procesele patobiotice.

Scanned with OKEN Scanner

In cazul unei deconectări a mecanismului de reglare (I. I. Fedorov) din cauza intoxicării, distrugerii sau inhibiției centrilor vegetativi, asistăm la o umplere excesivă a vaselor sanguine. Acelaș lucru se poate observa și în eventualitatea unor transfuzii masive de sânge sau perfuzii de soluții hipertonice.

In momentul când tonusul vasomotor al pereților vasculari este pierdut, repartizarea massei sanguine este turburată și se face în mod neuniform. In cursul vasodilatației, tensiunea arterială scade și, din această cauză, circulația de întoarcere este insuficientă. Acest aport scăzut de sânge nu satisface nevoile de oxigenare a mușchiului cardiac și a centrilor nervoși, fapt care determină o slăbire a inimii prin hipoxie și ulterior prin anoxie, ducând în felul acesta la instalarea colapsului cardio-vascular. Acestor fenomene li se adaugă turburările tonusului cardiac consecutive leziunilor sistemului nervos central.

Acest fapt impune ca aplicare practică atitudinea ca înainte de transfuzie să se facă o examinare multilaterală a activității cardiace.

Tonusul nervilor vasoconstrictori și reglarea funcției cardiace sunt sub dependența impulsurilor care pleacă constant din bulb, nucleii subcorticali și scoarța cerebrală. Experimental s'a dovedit că dacă se secționează măduva sub bulb se produc o cădere a tensiunii arteriale și o înrăutățire a condițiilor de hemodinamică și permeabilitate vasculară. Starea centrului este însă în strictă dependență și de impulsurile aferente care vin din organism.

Posibilitatea unor modificări reflexe ale tonusului vascular, cu includerea factorilor neuro-umorali, spune Fedorov, este dovedită prin excitația directă a nervilor somatici. Ea se poate pune în evidență și prin obținerea unor modificări reflex-condiționate.

Cum moartea s'a produs, aproape în toate cazurile studiate, prin colaps cardio-vascular, înțelegem valoarea mecanismelor de mai sus și importanța modificărilor produse prin aportul de sânge străin, pentru a determina o stare patologică atât de gravă cum este șocul transfuzional.

Nu este de mirare că examenul histopatologic corect executat arată un răspuns mai puternic, la început, mai ales din partea sistemului vascular. Studiul inervației vasculare și al fiziologiei vasculare, descoperirea în zonele zise reflexogene a unor formațiuni nervoase extrem de sensibile, ca baroreceptorii, chemoreceptorii, aparatele nervoase în vasele inimii și plămânului și existența generală a interoceptorilor care permit sezisarea sistemului nervos central de toate modificările massei sanguine, impun o nouă orientare în fiziopatologia șocului hemotransfuzional.

Un alt factor important, care explică intensitatea și gravitatea sindromului de șoc, ca și generalizarea și intensitatea modificărilor morfopatologice, este reprezentat de difuzarea reflexelor vasomotorii dela nivelul zonelor reflexogene la aproape tot sistemul vascular (Fedorov).

Astfel se explică generalizarea turburărilor de hemodinamică și repercusiunile asupra stării funcționale a celor mai importante sisteme din organism.

Edemul pulmonar, uneori impresionant de masiv, prezent în toate cazurile nostre, indiferent de vârstă și de leziunile organice preexistente, și indiferent de condițiile așa de diferite în care a fost indicată transfuzia, presupune condiții de enervare și echilibru vasomotor cu totul aparte pentru vasele pulmonare, ca și modalități particulare de răspuns și de reactivitate a interoceptorilor din plămân.

Scanned with OKEN Scanner

Leziunile observate în organele parenchimatoase, mai ales în cazurile care au murit prin șoc hemotransfuzional tardiv, ne arată că în reglarea circulației intervine indiscutabil și rolul funcțiilor metabolice ale organismului, care în ultimă expresie se traduc prin fenomenele metabolice dintre sânge și țesuturi (oxidoreducție, etc.).

Acest rol este integrat în ansamblul funcțional armonic al organismului, și în special în mecanismele neuro-umorale, prin acțiunea de reglare a etajelor superioare ale scoarței cerebrale.

In ceeace privește procesele de depozitare a sângelui în cazurile de șoc hemotransfuzional, constatate experimental la animale și pe cazuri de necropsie la om, ele pot fi exprimate în mod diferit, după cum se petrec în sistemul port sau mica circulație (Garfunkel) sau în regiunea splanhnică, mușchii striați (cum a observat la câini R. Petrov).

Din datele de literatură cunoscute, ca și din cercetările făcute pe materialul personal, reiese că nu se produce niciodată o acumulare sanguină în mușchii scheletali.

Ținând însă seamă de faptul că aceste investigații se fac pe cadavru, menționăm că este foarte greu să se stabilească în mod precis succesiunea momentelor fiziopatologice în depozitarea sângelui în diferitele organe și sisteme (Craevschi).

Modificările morfopatologice descrise atât în tabloul lezional din cursul șocului hemotransfuzional acut precoce, cât și în cursul celui tardiv, constitue, foarte probabil, după Craevschi, însăși expresia morfopatologică a coloidoclaziei.

De altfel, cercetările au arătat în mod precis că este posibil să se surprindă chiar foarte precoce modificări care să arate că este vorba de o permeabilitate foarte crescută a pereților vasculari.

Cu prilejul studierii și aprofundării acestor fenomene, Craevschi descrie un nou aspect histofiziopatologic pe care-l denumește plasmoragie și care constă în: tumefierea evidentă a pereților vasculari, care apare deosebit de expresivă în venele mici; dilacerarea și disocierea fibrelor acestor vase cu acumularea de lichid albuminos în grosimea peretului vascular și mai ales în spațiile sau fantele perivasculare a lui Virchow-Robin din substanța cerebrală, sau în spațiile intertisulare, cum sunt spațiile Disse din ficat.

Fenomenul plasmoragiei este o dovadă extrem de demonstrativă a permeabilității mărite a peretului vascular, care apare foarte precoce, fără a fi deloc nevoie în determinismul ei patogenic de necroza peretului vascular. Pe materialul studiat de noi, asemenea aspecte morfopatologice au fost întâlnite aproape în totalitatea cazurilor cercetate.

Nu în orice moment fiziopatologic al sindromului este posibilă necroza peretului vascular. Pentru ca aceasta să se producă este nevoie ca șocul să se fi desvoltat și instalat complect, iar plasmoragia trebue să fi durat multă vreme și să fie deosebit de intensă. Foarte probabil că în procesul de necroză al pereților vasculari intervine fenomenul de anoxie.

Privite prin această perspectivă fiziopatologică, procesele de necroză vasculară nu par a fi cauza măririi permeabilității vasculare, ci din contra, ele apar mai degrabă ca o consecință a acesteia.

Prin necroza peretului vascular se poate produce o transudare și mai mare de plasmă, putând în special favoriza organizarea de trombi, și determinând în felul acesta turburări circulatorii cu caracter ireversibil.

Scanned with OKEN Scanner

Fazele de început ale șocului hemotransfuzional pot fi concepute astfel după Craevschi: consecutiv modificărilor sanguine calitative inițiale se desvoltă în mod reflex turburări de circulație sanguină și limfatică; ulterior, toate manifestările clinice și anatomopatologice ale șocului hemotransfuzional sunt condiționate mai ales de turburările circulatorii produse de șoc. Cu cât turburările circulatorii sunt mai manifeste și durează mai multă vreme, cu atât modificările tisulare ulterioare sunt mai accentuate, din cauza anoxiei progresive care se instalează, ca și a modificărilor din ce în ce mai importante ale sângelui însuși, cum sunt hemoliza, tromboza, etc.

Toate aceste aspecte pot fi constatate și interpretate numai cu ajutorul datelor de anatomie patologică și histopatologie.

Nu există un paralelism net între mecanismele tanatogenetice și diferitele faze evolutive ale șocului, ceeace constitue o dificultate de neînvins în examinarea lor separată, mai ales că încă nu s'a făcut un studiu sistematic al acestei probleme.

Turburările intense de hemodinamică, scăderea pronunțată a tensiunii arteriale, ca și scăderea apreciabilă a massei de sânge circulant, constitue manifestări patobiotice care pot fi mortale și la care examenul necropsic și histopatologic nu pun în mod precis în evidență echivalentele morfopatologice care le caracterizează și le definesc.

Scăderea tensiunii arteriale, rezultatul unei turburări grave în echilibrul vasomotorilor, determină o stare de anemie cerebrală și deci de anoxie cerebrală.

Pe de altă parte, datele de fiziologie ne arată că, în vreme ce în circulația generală se produce un proces de vasodilatație, în circulația cerebrală se produce un proces de vasoconstricție cu insuficienta irigare și oxigenare a substanței cerebrale.

Deci, în substanța cerebrală se produce o stare de anemie și consecutiv de anoxie prin două mecanisme, și anume: prin scăderea tensiunii arteriale în circulația mare prin vasodilatație, și prin vasoconstricție în teritoriul cerebral.

De o importanță deosebită în astfel de cazuri se arată a fi starea biofizică și compoziția biochimică a sângelui, ale cărei variații influențează net interoceptorii vasculari, glomul carotidian și diferitele zone reflexogene descrise.

Leziunile organice concomitente sau anterioare leziunilor caracteristice șocului hemotransfuzional au arătat cât de modificate și mai ales cât de dereglate erau stările de reactivitate a organismului la cele 9 cazuri din materialul nostru.

Anoxia acută a sistemului nervos, instalată prin mecanismele menționate mai sus și verificate la cazurile noastre în parte, poate numai ea singură constitui o cauză directă de moarte.

In cazul când bolnavii supraviețuesc primei faze de șoc, factorul anoxic și poate chiar anoxemic continuă totuși să rămână în continuare cu rol preponderent și conducător în procesul tanatogenetic, cu deosebirea însă că de data aceasta procesul are un mers ceva mai încet.

Producerea edemului din spațiile Virchow-Robin, spațiile Disse din ficat, ca și apariția unui strat lichidian între capilarele septurilor alveolare și membranele alveolare, determină pe de o parte geneza unei anoxii tisulare în organe, iar pe de altă parte împiedică schimbul de gaze, ducând

la hipoxemie și anoxemie. In cazurile când moartea survine mai târziu, aceasta se produce printr'o insuficiență organică, de cele mai multe ori renală.

★

In concluzie, din descrierea leziunilor anatomopatologice și histopatologice prezentate de cazurile noastre, ca și din sinteza datelor de literatură făcută asupra modificărilor morfopatologice constatate în cursul accidentelor mortale posttransfuzionale și din confruntarea lor cu manifestările patobiotice și exteriorizarea clinică a acestora, rezultă că, în mecanismele complexe și multiple ale procesului tanatogentic, edemul cerebral și în special edemul pericarional cu aspect de intumescență hidropigenă și atrofie acută hipercromă a celulelor nervoase par să fie elementele patomorfice cu rolul cel mai important.

Leziunile vasculare observate de noi, ca și datele de literatură asupra interesării sistemului vascular în procesul lezional și interpretarea fiziopatologică a șocului, par să confirme ipoteza noastră asupra mecanismului patogenic al morții.

Intre cazurile noastre nu am avut niciunul la care în etiologia și patogenia șocului să fie incriminate greșeli de tehnică.

In patogenia accidentelor mortale din cazurile noastre pot fi implicate atât leziunile organice care constituiau contraindicații, cât și incompatibilitățile individuale datorită modificărilor profunde produse în capacitatea de reactivitate a organismului de aceste leziuni organice. Trebue luate deasemenea în considerație diferitele traumatisme operatorii, cum au fost unele intervenții laborioase care au fost efectuate la cea mai mare parte din cazurile noastre.

In ceeace privește cauza reacției grave produsă de șocul experimental la animale, consecutiv transfuziei de sânge infectat, aceasta necesită încă cercetări.

De fapt, cercetările experimentale au mai arătat că apariția complicațiilor grave posttransfuzionale cu sânge bun, izogen, se datorește în cea mai mare parte unei reactivități crescute a primitorului, factor de o importanță cu totul deosebită în expertiza medico-judiciară și mai ales în cadrul problemelor legate de responsabilitatea medico-judiciară.

INTERPRETAREA MEDICO-JUDICIARĂ A DATELOR DE MORFOPATOLOGIE

Privită din punct de vedere medico-judiciar, problema accidentelor posttransfuzionale prezintă un interes deosebit de important, cu toate că la numărul foarte mare de transfuzii care se fac astăzi în lumea întreagă numărul accidentelor mortale este așa de mic încât practic poate fi considerat ca neînsemnat.

Expertiza medico-judiciară în astfel de cazuri, în stadiul actual al progreselor științei, nu poate fi concepută fără examenul anatomo- și histopatologic, ca și fără datele de anamneză.

Rolul primordial al acestor examene constă în aceea că ne ajută la stabilirea momentelor tanatogenetice, ca și a modalităților etiologice și patogenice care le-au determinat.

Astfel, constatarea leziunilor de tip alergic, cu tromboze în vasele mici pulmonare, și a leziunilor de tip necrobiotic ne indică existența șocului

hemotransfuzional clasic în procesul tanatogenetic, demonstrând în acelaș timp că în determinismul patogenic al șocului a intervenit de cele mai multe ori calitatea fizică proastă, ca și calitatea biologică deficientă a sângelui transfuzat, așa cum s'a putut observa și la unele din cazurile noastre.

Problema medico-judiciară angajează responsabilitatea medicală în cazul consecințelor pe care le poate avea o indicație greșită sau o tehnică necorespunzătoare. Cum însă cauzele de accidente prin șoc hemotransfuzional țin în mare parte de calitatea fizică și biologică a sângelui transfuzat, responsabilitatea se extinde și asupra instituției care a furnizat sângele sau plasma, ca și asupra conducerii spitalului, care răspunde de felul în care este păstrat sângele din momentul ridicării dela centru și până în momentul efectuării transfuziei.

Prezența coloniilor microbiene în capilarele hepatice, cu hemoragii în suprarenală și tumefacția fibrinoidă a pereților vasculari, indică expertului că moartea a survenit în urma unei transfuzii cu sânge infectat.

Punerea în evidență a tabloului lezional caracteristic șocului hemotransfuzional, cu organizarea masivă de trombi de fibrină mai ales în vasele din circulația mică arată faptul neîndoielnic că transfuzia a fost efectuată cu sânge supraîncălzit.

Dacă alături de tabloul lezional al șocului hemotransfuzional se găsesc aspecte de aglutinare și hemoliză masivă intravasculară, cu cilindri de hemoglobină în rinichi, se poate afirma că accidentul mortal s'a produs prin transfuzia cu un sânge de grup incompatibil.

Tabloul tipic lezional de șoc hemotranfuzional cu o componență hemolitică abia schițată este mărturia unei transfuzii cu sânge incompatibil individual și unde cauzele unor astfel de complicații constau în reactivitatea cu totul aparte a organismului primitorului, această reactivitate specială fiind de cele mai multe ori câștigată.

Constatarea unei hemolize intravasculare foarte accentuate, cu leziuni renale grave, arată că moartea s'a produs din cauză că transfuzia s'a făcut cu sânge incompatibil care conține aglutinine antirhesus.

Constatarea de embolii aeriene sau de chiaguri în circulația mică sau mare, zone de infarctizare în organe, cu lipsa leziunilor care caracterizează tabloul șocului hemotransfuzional traduc greșeli de tehnică din cursul efectuării transfuziei.

Când autopsia pune în evidență leziuni organice grave, cum sunt cele cardiace și nefrosclerozele, înseamnă că transfuzia a fost contraindicată. In sprijinul acestui fapt vine și absența aproape generală a leziunilor șocului hemotransfuzional.

O indicație greșită și o tehnică necorespunzătoare pot determina consecințe grave, care din punct de vedere medico-judiciar prezintă un interes deosebit de mare. Cum problema elucidării relației de cauză la efect în determinismul proceselor tanatogenetice constă de fapt în diagnosticul diferențial etiologic și patogenic al apariției șocului, înseamnă că stabilirea cauzei reale a morții, deci și a stabilirii responsabilității, nu este posibilă decât prin utilizarea cu competență a datelor anatomo- și histopatologice în cadrul expertizei medico-judiciare. Aceste date rămân pentru moment singurele elemente sigure și controlabile științific în efectuarea expertizei.

Din această cauză ținem să atragem în mod deosebit atenția asupra faptului că expertiza medico-judiciară într'un caz de moarte prin șoc hemo-

transfuzional cere imperios ca autopsia să se facă în condiții cu totul speciale și nu după tipicul autopsiilor obișnuite.

In ceeace privește indicația, din cauza aplicării pe scară largă a metodei transfuziei, ca și a rezultatelor ei, de multe ori este aproape imposibil de a stabili necesitatea și momentul transfuziei sau de a o contraindica.

Responsabilitatea medicului este angajată în limita cunoștințelor actuale din acest domeniu și privește de altfel: accidentele posttransfuzionale produse printr'o tehnică greșit condusă, prin lipsa de atenție din partea medicului, lipsa măsurilor de precauție în scopul prevenirii accidentelor și în special a celor determinate de incompatibilitatea de grup. Aceste deficiențe angajează direct medicul în fața justiției.

Suntem partizanii opiniei după care repartizarea responsabilității medicale în aplicarea transfuziei trebue să se bazeze pe principiul responsabilității individuale a tuturor celor ce participă la această operație; astfel, personalul centrului de transfuzie, dela acel care face recoltarea și până la acela care aplică eticheta și bonul de livrare, este tot așa de răspunzător ca și medicul și sora care a executat transfuzia.

CONDUITA EXPERTIZEI MEDICO-JUDICIARE

Stabilirea responsabilității medicale constitue una din cele mai spinoase probleme medico-judiciare.

Examenul histopatologic făcut și interpretat de un histopatolog cu competență bine verificată aduce cel mai mare aport, ca și elementele cele mai utile în stabilirea nu numai a cauzei morții, dar și a etiologiei și patogeniei șocului hemotransfuzional, pentru fiecare caz în parte.

Aceasta este rațiunea pentru care primul moment din conduita expertizei medico-judiciare îl constitue condiția ca autopsia să se facă într'un termen de 4 ore dela moarte, în scopul de a se evita orice urmă de autoliză postmortală, ca și procesele de hemoliză intravasculară postmortală pentru a se evita ulterior erori de diagnostic histopatologic și deci de interpretare fiziopatologică falsă.

Se recomandă ca autopsia să se facă în spirit anatomo-clinic, cu cercetarea prealabilă a foii de observație clinică, dar în acelaș timp încadrând-o în spiritul medico-judiciar.

Sufuziunile și petele cadaverice vor fi riguros cercetate, ca și prezența de lichide necoagulate în seroase, care constitue un indiciu prețios pentru o stare hemolitică a sângelui în timpul vieții.

Se va recolta sânge aseptic din inimă și se va repartiza pe medii de cultură, în scopul de a se vedea dacă nu e vorba de o transfuzie cu sânge infectat.

In serul sanguin se vor cerceta gradul de hemoliză sau absența acesteia, aglutininele anti-Rhesus și se va verifica grupa sanguină a cadavrului.

Se va nota cu atenție starea fizică a sângelui din cavitățile cardiace.

Se vor recolta fragmente din toate organele pentru examenul histopatologic.

Prezența unui edem pulmonar acut masiv arată o supraîncărcare a aparatului circulator, prin efectuarea unei transfuzii prea rapide la un bolnav caşectic, la un agonic, sau la un bolnav cu insuficiență cardiacă.

Scanned with OKEN Scanner

Protocolul de necropsie va cuprinde notate cu lux de detalii toate datele posibile pentru fiecare organ și sistem.

In asemenea cazuri considerăm că este necesar să se anunțe parchetul pentru a delega un procuror care să asiste la efectuarea necropsiei. Necropsia trebue făcută de un anatomopatolog sau medic legist de carieră, fiind neapărat nevoie ca să asiste și medicul transfuzor.

Deoarece în cazurile mortale prin accident transfuzional autopsia trebue făcută cât mai rapid posibil, nedepășindu-se, așa cum am menționat, mai mult de 4 ore dela moarte, atât medicul transfuzor, cât și cel care efectuează autopsia au obligația de a recurge la toate probele științifice pe care le pot avea la îndemână pentru a înlătura cu toată certitudinea diagnosticul de moarte aparentă.

Este de recomandat apoi ca autopsia să se efectueze la lumina zilei, iar dacă trebue să se facă în timpul nopții, se va menționa în raport ce fel de lumină s'a folosit în timpul necropsiei.

Tuburile de sânge sau plasmă, vasele folosite, fie că au un conținut, fie că sunt goale, fiolele de injecții pe care le-a primit bolnavul în timpul transfuziei și după transfuzie, și în genere tot ceeace a folosit la transfuzie, trebue să fie adunate și păstrate într'un loc curat. Ele nu vor fi spălate și nici conținutul lor nu va fi vărsat. Medicul expert va avea cu el instrumente sterilizate și toate ustensilele necesare pentru culturi și însămânțări și va consulta amănunțit foaia de observație clinică.

Examenele complementare care se fac pe materialul prelevat la necropsie sunt: bacteriologic, histopatologic, biochimic, toxicologic și serologic (verificarea grupei sanguine și cercetarea aglutininelor anti-Rhesus).

Se va recolta deasemenea urină pentru a se putea pune în evidență o eventuală hematurie.

Va fi cercetat modul de transport al sângelui dela centru la spital, condițiile în care a fost ținut ulterior și modul în care s'a făcut transfuzia.

Ancheta se va extinde și asupra centrului de transfuzie, care este răspunzător de materialul livrat, de sterilizarea materialului din depozit, de felul în care sunt închise tuburile, calitatea biologică a citratului de sodiu, puritatea materialului folosit, mai ales în ceeace privește posibilitatea de transmitere a unor boli prin intermediul sângelui transfuzat.

Medicul expert, în discutarea și interpretarea faptelor consemnate în raportul asupra expertizei, va privi și adânci problema în ansamblul ei, în lumina datelor clinice, histopatologice și medico-judiciare, după care va trece la concluzii, care vor fi scurte și clare.

Din aceste concluzii vor reieși felul morții, cauză medicală a morții, de exemplu dacă moartea se datorește unei hemoragii în diverse organe sau unei hemoragii viscerale generalizate, unei hemolize intravitale, etc.

Se va arăta apoi ce factor a determinat această cauză medicală sau, mai bine zis, împrejurările în care s'a produs, adică: leziunile constatate se datoresc unui sânge de proastă calitate, incompatibilității de grup, de Rh, unei greșeli de tehnică, etc. Asupra cui cade responsabilitatea morții: Centrului de transfuzie, medicului transfuzor, directorului spitalului?

In formularea concluziilor unui raport medico-judiciar care privește expertiza unui accident mortal posttransfuzional, medicul expert va pleca dela considerentul care definește această situație, și anume: prin accident posttransfuzional mortal se înțelege moartea care se instalează fie în timpul

efectuării transfuziei, fie într'un interval de timp de 6—7 zile dela efectuarea acesteia, când e vorba de accidentul hemotransfuzional tardiv.

De multe ori însă în asemenea cazuri expertiza întâmpină dificultăţi mari, mai ales în ceeace priveşte găsirea elementelor de certitudine care să poată stabili de partea cui revine responsabilitatea. Expertiza medico-judiciară în cazul accidentelor posttransfuzionale comportă un număr mare de detalii şi de momente importante, care sunt de altfel redate în instrucţiunile Ministerului Sănătăţii tipărite în broşură. Cadrul expunerii de faţă nu ne permite o relatare mai largă a acestora.

Bibliografie

CRAEVSCHI N. A. şi NEMENOVA N. — Complicaţiile transfuziilor de sânge. Cercetări anatomopatologice. *Hirurghia*, nr. 1, 1949.

CRAEVSCHI N. A., N. NEMENOVA şi ROZANOVA. — Şocul hemotransfuzional. *Clinicescaia Mediţina*, nr. 9, 1943.

CRAEVSCHI N. A. — Anatomia patologică a şocului hemotransfuzional. Capitol din volumul prof. Bagdasarov „Transfuzia de sânge". Medghiz, 1951.

DIACONIŢĂ GH. şi VIORICA MURGULESCU. — Cercetările histopatologice în expertiza medico-judiciară a cazurilor de accidente prin şoc hemotransfuzional. Comunicare secţia de Morfologie S. S. M., 5 Iulie 1952.

FEDOROV I. I. — Bazele fiziopatologice ale transfuziei de sânge. Medghiz, 1951.

GARFUNKEL M. L., N. NEMENOVA, C. M. DVOLOIŢCAIA-BARÂŞEVA. — Modificările funcţionale şi morfologice din organismul animalelor după transfuzia sângelui infectat cu saprofiţi. *Clinicescaia Mediţina*, nr. 3, 1951.

MAUTNER şi PICK. — *Arch. Exp. path. Med. pharm.*, Bd., 142, 1929.

MINISTERUL SĂNĂTĂŢII. — Instrucţiuni pentru autopsierea cadavrelor provenite din accidente posttransfuzionale şi pentru interpretarea datelor autopsiei şi ale examenului histopatologic.

NEMENOVA M. N. — Clasificarea anatomopatologică a compliçaţiilor posttransfuzionale. *Medicina Română*, II, 21, I, 47.

PETROV, FILATOV, BOGOMOLOVA şi STOICOVA. — Transfuzia sol. de plasmă uscată în timpul marilor operaţii. *Sov. Hir. T.*, VII, 1934.

ROZANOVA N. S. — Rolul sensibilizării organismului în apariţia complicaţiilor după transfuzii. *Arhiv. Patologhii*, nr. 5, 1950.

SIMONIAN C. S. — Reacţiile după administrarea de ser eterolog nespecific. *Sovietscaia Mediţina*, nr. 4, 1950.

SPORN MAX. — Contribuţii la studiul accidentelor posttransfuzionale. Lucrare pt. examenul de Stat. I. M. F. Timişoara, 1951 (dactilografiată).

VINOGRAD-FINCHEL şi S. B. SCOPINA. — Complicaţiile legate de transfuzia sângelui Rh incompatibil şi prevenirea lor. *Hirurghia*, nr. 5, 1951.

UMANOVA M. A., SAPOJNICOV V. I. etc. — In legătură cu importanţa factorului Rhesus în patogenia complicaţiilor posttransfuzionale în practica obstetricală. *Acuşerstvo i Ghinecologhia*, nr. 3, 1950.

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINSUL

	Pag.
Orientări în fiziopatologia sistemului reticulo-histiocitar dr. *G. BIANU*	7
Corelaţiile osteomedulare dr. *AL. ESKENASY*	80
Grupurile sanguine la om. dr. *E. GOLD*	96
Fiziologia eritrocitului dr. *C. POPA*	151
Cercetări fizico-chimice asupra membranei eritrocitului prof. dr. *A. TEITEL* şi dr *N. MĂRCUŞ*	176
Sistematica leucozelor acute Conf, dr. *C. T. NICOLAU*	186
Diagnosticul diferenţial al neoplaziilor ţesuturilor hematopoietice prof. dr. *E. C. CRACIUN*	209
Date noi în mecanismul şi fiziopatologia coagulării dr. *H. LEIBA*	284
Sindromele hemoragice dr. *M. PETRESCU* şi dr. *C. OLARU*	329
Stadiul actual al problemei substituenţilor sângelui dr. *V. KONDI* şi dr. *O. AURESCU*	391
Anatomia patologică a complicaţiilor posttransfuzionale dr. *GH. DIACONIŢĂ*	429

Redactor de carte: Dr. Stela Cârnaru.
Tehnoredactor: Mircea Nasta.
Corector: Blumenfeld Marcel.

Dat la cules: 1.VII.1953. Bun de tipar: 12.IX.1953. Tiraj: 3000+100 ex. Hârtia: velină ediluri satinată 65. gr/mp. Ft. 70×100/16. Coli editoriale: 43,173. Coli tipar: 29.000. Preţul unui expl. 27,24 lei. Ediţia I. Comanda 136. A. 01037.

Pentru bibliotecile mari, indicele de clasificare: 616.15.
Pentru bibliotecile mici: 61.

Tiparul executat la Intreprinderea Poligrafică Nr 3, Bul. 6 Martie 29, Bucureşti – R P.R.